

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL
(FOR EVALUATION OF THE ACT DOCTORAL THESIS)

Año académico (academic year): 2016/17

DOCTORANDO (candidate PHD): **FERNÁNDEZ MILLÁN, MARÍA**

PROGRAMA DE DOCTORADO (Academic Committee of the Programme): **D348 DOCTORADO EN QUÍMICA FINA**
DEPARTAMENTO DE (Department): **QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN (Phd title): **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 16/06/17, reunido el tribunal de evaluación, constituido por los miembros que suscriben el presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral **con Mención Internacional** (In today assessment met the court, consisting of the members who signed this Act, the candidate defended his doctoral thesis with mention as International Doctorate), elaborada bajo la dirección de (prepared under the direction of) **GONZÁLEZ MOSQUERA, MARTA ELENA // JOSÉ T. CUENCA AGREDA.**

Sobre el siguiente tema (Title of the doctoral thesis): **SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE METALES ALCALINOS, ALUMINIO Y ZINC CON LIGANDOS TERPENOIDES: REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN Y DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C.**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (**no apto, aprobado, notable y sobresaliente**) (After the defense and defense of the thesis, the court agreed to grant the GLOBAL RATING (fail, pass, good and excellent): sobresaliente

Alcalá de Henares, a 16 de JUNIO de 2017

Fdo. (Signed): ARJAN KLEIJ Fdo. (Signed): BLANCA M. MARTÍN Fdo. (Signed): JESUS CANO

FIRMA DEL ALUMNO (candidate's signature),

Fdo. (Signed): MARIA FERNANDEZ M.

Con fecha 29 de junio de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Signature]

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad. (The grade may be "fail" "pass" "good" or "excellent". The panel may confer the distinction of "cum laude" if the overall grade is "Excellent" and has been awarded unanimously as such after secret voting.).

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:
(Incidents / Comments)



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de junio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por FERNÁNDEZ MILLÁN, MARÍA, el día 16 de junio de 2017, titulada *SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE METALES ALCALINOS, ALUMINIO Y ZINC CON LIGANDOS TERPENOIDES: REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN Y DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C.*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado resuelve otorgar a dicha tesis la

MENTIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 11 julio de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Firmado digitalmente por VELASCO
PEREZ JUAN RAMON - DNI
03087239H
Fecha: 2017.07.12 15:37:53 +02'00'

Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: FERNÁNDEZ MILLÁN, MARÍA

Secretario del Tribunal: JESÚS CANO SIERRA.

Directores de Tesis: GONZÁLEZ MOSQUERA, MARTA ELENA // JOSÉ T. CUENCA AGREDA



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Universidad de Alcalá

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA
INORGÁNICA

Unidad Docente de Química Inorgánica

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE METALES
ALCALINOS, ALUMINIO Y ZINC CON LIGANDOS
TERPENOIDES: REACCIONES DE POLIMERIZACIÓN
Y DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C.**

DOCTORADO EN QUÍMICA FINA

Memoria presentada en la Universidad de
Alcalá para optar al grado de Doctor en
Química por la licenciada:

MARÍA FERNÁNDEZ MILLÁN

Realizada bajo la supervisión de la. Dra.
Marta Elena González Mosquera y el Prof.
Tomás Cuenca Ágreda.

D. TOMÁS CUENCA ÁGREDA, Catedrático de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá y

Da. MARTA ELENA GONZÁLEZ MOSQUERA, Profesor titular de Universidad del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada “**Síntesis de compuestos de metales alcalinos, aluminio y zinc con ligandos terpenoides: reacciones de polimerización y de formación de enlaces C-C.**” ha sido realizada por la licenciada María Fernández Millán en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá con nuestra inmediata dirección e informamos favorablemente y autorizamos su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 28 de Abril de 2017



Fdo.: Prof. Dr. Tomás Cuenca Ágreda



Fdo.: Dra. Marta E. González Mosquera

D^a. CAROLINA BURGOS GARCÍA, Profesor titular de Universidad y Directora del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá,

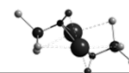
CERTIFICA:

Que la presente Memoria titulada “**Síntesis de compuestos de metales alcalinos, aluminio y zinc con ligandos terpenoides: reacciones de polimerización y de formación de enlaces C-C.**” ha sido realizada por la licenciada María Fernández Millán en el Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá y dirigida por la Dra. Marta Elena González Mosquera y el Prof. Dr. Tomás Cuenca Ágreda y da su conformidad para la presentación de la misma como Tesis Doctoral.

Alcalá de Henares, 28 de Abril de 2017

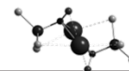


Fdo.: Dra. Carolina Burgos García.



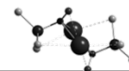
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	vii
ÍNDICE DE COMPUESTOS	
INTRODUCCIÓN GENERAL: <i>Objetivos y distribución de la memoria</i>	1
I. Química y origen de los terpenos.....	8
II. Compuestos de metales de los grupos principales con ligandos derivados del grupo oxima	15
III. Objetivos y distribución de la tesis doctoral	23
CAPÍTULO 1: <i>Síntesis y caracterización de compuestos homometálicos de metales alcalino, aluminio y zinc. Estudio de su reactividad en polimerización de lactida</i>	33
1.1 INTRODUCCIÓN	37
1.2.1 Objetivos del capítulo	38
1.2 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PRECURSORES DE LIGANDO DERIVADOS DE LIMONENO Y α-PINENO	39
1.3 COMPUESTOS HOMOMETÁLICOS DEL GRUPO 1	46
1.3.1 Síntesis y caracterización de $[M(ONL1)]_x$ ($M = Li, Na, K$) (1-3)	48
1.3.2 Síntesis y caracterización de $[M(ONL2)]_x$ ($M = Li, Na, K$) (4-6)	53
1.3.3 Síntesis y caracterización de $[M(ONL3)]_x$ ($M = Li, Na, K$) (7-9)	55
1.3.4 Síntesis y caracterización de los derivados $[K(18\text{-corona-6})(ONL1)]_x$, $[K(18\text{-corona-6})(ONL3)]_x$ y $[K(\text{criptando-222})(ONL3)]_x$ (10-12)	58
1.3.5 Síntesis y caracterización de $[K(HL4)]_x$ (13) y $[K_2(L4)]_x$ (14)	61
1.4 COMPUESTOS DE ALUMINIO Y ZINC	74
1.4.1 Síntesis y caracterización de $[AlMe_2(ONL1)]_x$ (15)	74
1.4.2 Síntesis y caracterización de $[AlMe(ONL3)]_x$ (17)	79
1.4.3 Síntesis y caracterización de $[Zn(OCOCH_3)_2(HONL3)]_x$ (18) y $[ZnCl_2(HONL3)]_x$ (19)	86
1.5 POLIMERIZACIÓN DE LACTIDA	95

1.5.1	Polimerización de <i>rac</i> -lactida. Estereocontrol del proceso y tipos de polilactida	95
1.5.2	Mecanismos de polimerización de lactida.....	101
1.6	ESTUDIOS DE POLIMERIZACIÓN CON LOS DERIVADOS HOMOMETÁLICOS PREPARADOS.....	106
1.6.1	Compuestos con el ligando -ONL1.....	108
1.6.2	Compuestos con el ligando -ONL2.....	111
1.6.3	Compuestos con los ligandos derivados de H ₂ L4	112
1.6.4	Compuestos con el ligando -ONL3.....	115
1.6.5	Estudios mecanísticos.....	123
	A. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH 1:1:0	124
	B. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH, 1:1:1	126
	C. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH, 1:1:5	127
1.7	BIBLIOGRAFÍA.....	131
 CAPÍTULO 2: <i>Síntesis y caracterización de derivados aluminato quirales de metales alcalinos. Estudio de su reactividad en la formación de enlaces C-C</i>.....		
2.1	INTRODUCCIÓN.....	139
2.1.1	Derivados aluminato como agentes nucleófilos: reacciones con epóxidos y cetonas	141
	A. Reactividad frente a epóxidos	141
	B. Reactividad frente a cetonas.....	142
2.1.2	Derivados aluminato en reacciones de funcionalización de enlaces C-H	145
2.1.3	Derivados aluminato como catalizadores o iniciadores en procesos de polimerización.....	146
2.1.4	Objetivos del capítulo.....	147
2.2	SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS ALUMINATO QUIRALES	149



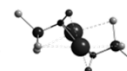
2.2.1	Síntesis y caracterización de $[\text{MAlMe}_3(\text{ONL1})]_2$ [$\text{M} = \text{Na}$ (20), K (21)]	149
2.2.2	Síntesis y caracterización de $[\text{KAlPh}_3(\text{ONL1})]_2$ (22)	163
2.3	ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS NUEVOS DERIVADOS ALUMINATO QUIRALES	165
2.3.1	Reacciones con cetonas arílicas	165
	A. Reactividad de 21 frente a <i>p</i> -metilpropiofenona	166
2.3.2	Estudio de los factores que afectan a la formación del derivado enolato	178
	A. Influencia de los sustituyentes unido al átomo de aluminio	178
	B. Influencia del metal alcalino	180
	C. Influencia del sustrato	183
	D. Influencia del disolvente	185
2.4	FORMACIÓN DE ENLACES C-C	189
2.5	BIBLIOGRAFÍA	195
	CONCLUSIONES:	199
	SUMMARY AND CONCLUSIONS	207
4.1	INTRODUCTION	209
	4.1.1. Aims and Thesis layout	213
4.2	RESULTS AND DISCUSSION	215
	4.2.1 Synthesis and characterization of homometallic alkali metals, aluminium and zinc compounds. Application in <i>rac</i> -lactide polimerization.	215
	A. Ligand precursors	215
	B. Group 1 homometallic compounds	216
	C. Aluminium compounds	222
	D. Zinc compounds	227
	4.2.2. <i>rac</i> -Lactide polymerization	228
	4.2.3. Synthesis and characterization of new chiral aluminate compounds. Study of their reactivity	236

A. Synthesis and characterization of compounds 20 , 21 and 22	236
4.2.4 Reactivity studies of compounds 20 , 21 and 22 . C-C formation reactions.	239
4.3 CONCLUSIONS	247
4.4 REFERENCES	250
 EXPERIMENTAL SECTION.....	255
5.1. EXPERIMENTAL DETAILS.....	257
5.1.1. General Considerations.....	257
5.1.2. Instrumental Techniques.....	257
A. Nuclear magnetic resonance (NMR).....	257
B. Elemental analysis.....	259
C. Mass Spectroscopy.	259
D. GPC.....	259
E. DFT Calculations	260
F. Single-Crystal X-ray.....	260
5.2. REAGENTS.....	267
5.3. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS .	268
5.3.1. Synthesis of ligand precursors HONL1, HONL2, HONL3, H ₂ L4.....	268
Characterization of (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>) and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-HONL1.....	268
Characterization of (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-HONL2.....	269
Characterization of (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>) and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-HONL3.....	270
Characterization of (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-H ₂ L4.....	271
5.3.2. General protocols for the synthesis of the homometallic compounds.	272
Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL1.....	273
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Li(ONL1)] (1):.....	273
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Na(ONL1)] (2).....	273
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[K(ONL1)] and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-[K(ONL1)] (3).....	274
Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL2.....	275
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Li(ONL2)] (4).	275
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Na(ONL2)] (5).....	275
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[K(ONL2)] _x (6).	276



Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL3.....	277
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Li(ONL3)] _x (7).....	277
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Na(ONL3)] _x (8).....	278
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[K(ONL3)] _x and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-[K(ONL3)] _x (9).....	278
Group 1 homometallic compounds. Crown ligands.....	279
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- [K(18-crown-6)(ONL1)] (10):.....	279
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[K(18-crown-6)(ONL3)] and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-[K(18-crown-6)(ONL3)] (11):.....	279
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[K(cryp-222)(ONL3)] (12).....	280
Group 1 homometallic compounds. Ligand -HL4 or L4.	280
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-[K(HL4)] _x (13).....	281
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-[K ₂ L4] _x (14).....	281
5.3.3. Aluminium and zinc homometallic compounds.....	283
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[AlMe ₂ (ONL1)] (15).....	283
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[Zn(OCOCH ₃) ₂ (ONL3)] (18).....	284
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[ZnCl ₂ (ONL3)] (19).....	284
5.3.4. Heterometallic compounds.....	285
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[NaAlMe ₃ (ONL1)] ₂ (20).....	284
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>) [KAlMe ₃ (ONL1)] ₂ and (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- [KAlMe ₃ (ONL1)] ₂ (21).	285
(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-[KAlPh ₃ (ONL1)] _x (22).....	286
[KAlMe ₃ (ONL1)(ket)KAlMe ₂ (ONL1) {OCHMe(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄)}] (23).	286
[KAlPh ₃ {OCHMe(<i>p</i> -Me C ₆ H ₄)}] (24).	287
[NaAlMe ₃ (ONL1)(ket)KAlMe ₂ (ONL1) {OCHMe(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄)}] (25).	287
5.3.5. Synthesis of substituted ketones (a-f).....	288
5.3.5. Synthesis of 4-methyl-1,1-ethylphenyl-2-pentanone (g).....	291
5.4. POLYMERIZATION PROCEDURE.....	292
5.5. REFERENCES.....	293
ANEXO.....	295

Índice de abreviaturas



INDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS

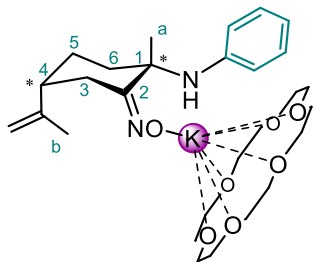
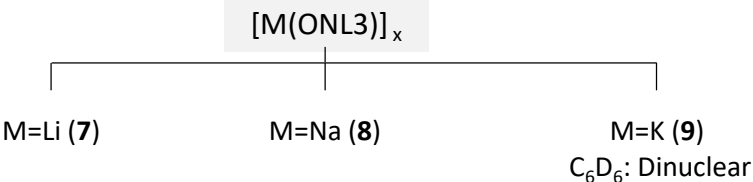
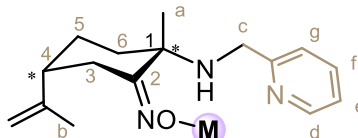
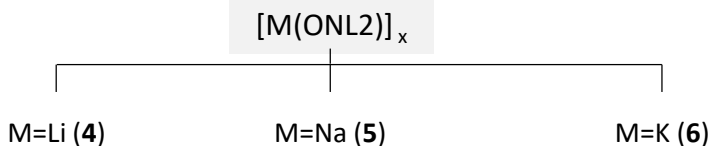
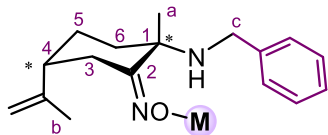
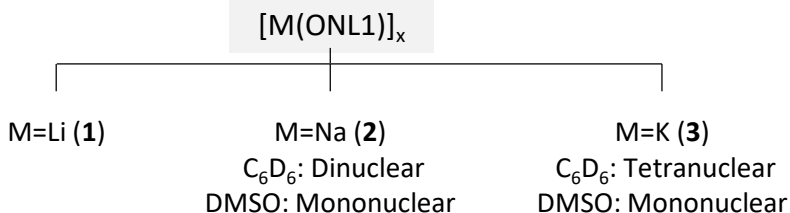
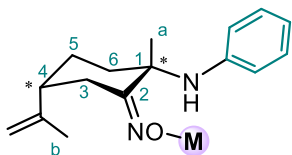
Con el fin de facilitar la comprensión de los Capítulos, Esquemas, Figuras y Tablas incluidas en esta Memoria, las abreviaturas, siglas y símbolos empleadas a lo largo de la misma se muestran a continuación:

<i>Abreviatura, sigla o símbolo</i>	<i>Nombre completo o significado</i>
δ	Desplazamiento químico (RMN)
Å	Angstrom
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BHT	bis(2,6-di-terc-butil-4-metilfenóxido)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	Bencilo
C ₆ D ₆	benceno deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CL	Caprolactona
CIP	Contacted Ion Pairs
CSD	Cambridge Structural Database
D-LA	Dextro-lactida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
DOSY	Difussion-Ordered Spectroscopy
DSC	Differential Scanning Calorimetry
dte	Disolvente
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo (CH ₂ CH ₃)
GPC	Cromatografía por permeación en gel
GPC	Gel permeation chromatography
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation spectroscopy
L	Ligando
L-LA	Levo-lactida
MALLS	Multi angle light scattering
MAO	
Me	Metilo (CH ₃)
mL	Mililitro
Mn	Masa molecular promedio o peso molecular promedio
ⁿ Bu	Butilo ((CH ₂) ₃ CH ₃)
°C	Grados Celsius
PDI	Polidispersidad
PDLA	Poli- <i>dextro</i> -lactida
Ph	Fenilo

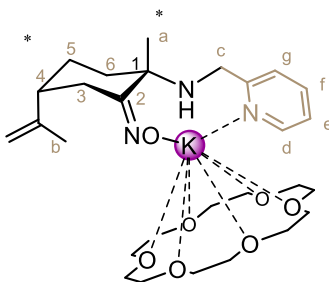
PhN	Fenilnaftaleno
pKa	Logaritmo negativo de la constante de acidez
PLA	Polilactida
PLLA	Poli- <i>levo</i> -lactida
P_m	Probabilidad de formar una nueva diada meso
PMDTA	[N' {2-(dimetilamino)etil} -N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina]
ppm	Partes por millón
P_r	Probabilidad de formar una nueva diada racémica
<i>rac</i> -LA	Mezcla racémica de <i>dextro</i> y <i>levo</i> -lactida
RMN- ¹ H	Resonancia magnetica nuclear de protón
ROP	Ring opening polimerization
RX	Rayos X
SEC	Size exclusion chromatography
SSIP	Solvent Separated Ion Pairs
t	Tiempo
T, T _m , T _g	Temperatura, temperatura de fusión, temperatura de transición vítrea
THF	Tetrahidrofurano
TMDEA	N,N,N',N'-Tetrametiletano-1,2-diamina
TMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
tol-d ₈	Tolueno deuterado
TPhN	Tetrafenilnaftaleno
T [*] TMS	Tetrakis(trimetilsilil)silano
VANOL	3,3'-Difenil-2,2'-binaft-1-ol
VAPOL	2,2'-Difenil-3,3'-bifenantren-4-ol
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
μmoles	Micromoles

COMPUESTOS HOMOMETÁLICOS DE METALES ALCALINOS

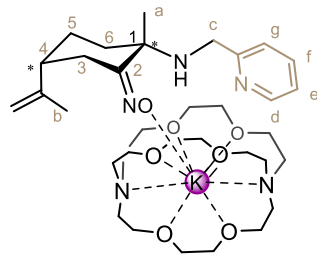
❖ Derivados de limoneno



$[K(18\text{-crown-}6)(ONL1)]$
(10)

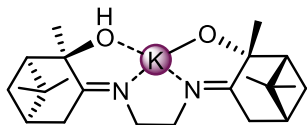


$[K(18\text{-crown-}6)(ONL3)]$ (11)
Dis. C₆D₆: mononuclear

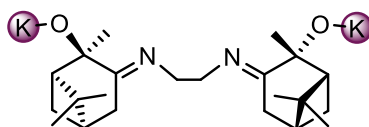


$[K(\text{criptando-}222)(ONL3)]$
(12)

❖ Derivados de pineno



$[KHL4]$ (13)
C₆D₆ Octanuclear
RX: Tetranuclear

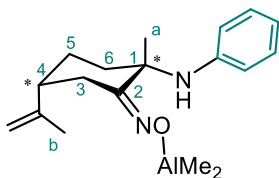


$[K_2L4]$ (14)
C₆D₆ Polinuclear
RX: Polinuclear

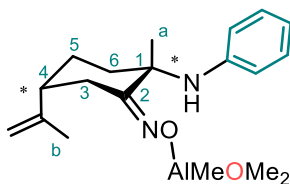
$[K_2L4] \cdot \text{dmso}$ (14·dmso)
RX: Tetranuclear

$[K_2L4] \cdot \text{thf}$ (14·thf)
RX: Tetranuclear

COMPUESTOS HOMOMETÁLICOS DE ALUMINIO Y ZINC

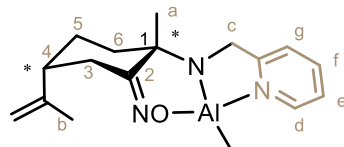


[AlMe₂(ONL1)] (**15**)



[AlMe₂(ONL1)]{Me₂AlOAlMe(ONL1)} (**16**)

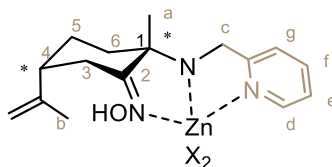
RX: Trinuclear



[AlMe(ONL3)] (**17**)

C₆D₆: Dinuclear

DMSO: Dinuclear



[ZnX₂(ONL3)]

X = OCOCH₃ (**18**)

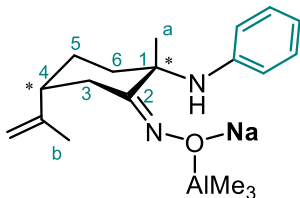
CDCl₃: Mononuclear

RX: Mononuclear

X = Cl (**19**)

RX: Mononuclear

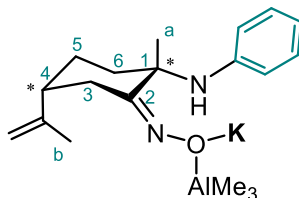
COMPUESTOS HETEROMETÁLICOS DE POTASIO Y ALUMINIO



[NaAlMe₃(ONL1)] (**20**)

C₆D₆: Polinuclear

DMSO: Mononuclear

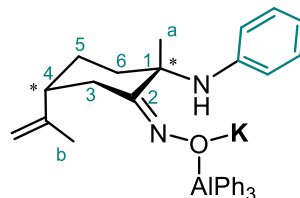


[KAlMe₃(ONL1)] (**21**)

C₆D₆: Dinuclear

DMSO: Mononuclear

RX: Dinuclear

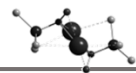


[KAlPh₃(ONL1)] (**22**)

C₆D₆: Dinuclear

Introducción

Introducción general, objetivos y distribución de la Memoria.



La Química de los metales de los grupos principales (Main Group Chemistry) ha experimentado un importante resurgimiento en los últimos años debido a que presentan una gran diversidad estructural, así como reactividades novedosas.¹⁻³ El comportamiento químico de estos derivados depende de la disponibilidad electrónica de los orbitales s y p, en principio menos versátiles que los orbitales d. No obstante, recientemente se ha observado que metales de estos grupos pueden presentar un comportamiento similar al de los metales de transición en diversos procesos catalíticos.⁴ Esta reactividad unida a la baja toxicidad y la biocompatibilidad de algunos metales de los bloques s y p, les convierte en un foco de interés para la preparación de compuestos destinados a la producción de materiales con aplicaciones biomédicas o en la industria alimentaria. Además, la elevada abundancia de estos elementos en la naturaleza hace de ellos una fuente de partida económica. Todo ello, convierte a los derivados de metales de los grupos principales en candidatos a formar parte fundamental de los procesos catalíticos del futuro.

Un elemento de interés es el zinc, que aunque está localizado en el grupo 12, no presenta un comportamiento típico de un metal de transición, y se incluye comúnmente dentro del conjunto de metales de los grupos principales. Presenta una reactividad muy similar a éstos, ya que utiliza los electrones de los orbitales s, permaneciendo inalterados los electrones de los orbitales d que no intervienen en la formación de enlaces. Además, es un elemento abundante y posee una biocompatibilidad alta, siendo un elemento esencial para muchos seres vivos.

Dentro del conjunto de derivados de los elementos de los grupos principales, un área que ha despertado gran interés en los últimos años, es la preparación de compuestos heterometálicos, en particular, de derivados “-ato”. Estos compuestos muestran una variedad estructural y de reactividad muy amplia junto con un comportamiento químico, con frecuencia, inusual.^{5,6} En general, se trata de compuestos con formulación $[M_{(n-1)}$

$z)ZR_n]$,⁷ donde están presentes dos metales diferentes, uno de ellos muy electropositivo (M), por ejemplo litio, sodio o potasio, y otro menos electropositivo (Z), normalmente del bloque p. Estos centros metálicos, quedan unidos a través de un átomo pequeño como nitrógeno u oxígeno y de esta manera, se disponen próximos entre sí dando como resultado estructuras y reactividades únicas, basadas en el efecto cooperativo entre ambos metales.⁸

Los derivados “-ato” de metales del grupo 1 y del grupo 13, que junto con zincatos y magnesiatos constituyen uno de los mayores y más estudiados conjuntos de compuestos heterometálicos de metales de los grupos principales.⁹

Por otro lado, el desarrollo de compuestos metálicos quirales con actividad catalítica es de gran interés ya que una de las grandes demandas de la industria química, sobre todo de la industria farmacéutica, es la producción de nuevos derivados con centros estereogénicos. Por ello, el esfuerzo por conseguir una mejor estereoselectividad del proceso está siempre presente en el diseño de nuevas rutas sintéticas, y en especial, con el objetivo de lograr la formación enantioselectiva de compuestos quirales. Entre los diferentes métodos de obtención de moléculas quirales, destaca la catálisis asimétrica puesto que a partir de una pequeña cantidad de catalizador quiral se puede generar una gran proporción de producto final enantioméricamente puro.¹⁰

En este contexto, en las últimas décadas ha crecido el desarrollo de nuevos catalizadores quirales de metales de los grupos principales que son eficaces en diversos procesos enantioselectivos.¹¹ En la preparación de estos catalizadores quirales, la naturaleza del ligando coordinado al centro metálico desempeña un papel fundamental. De forma habitual, se ha empleado un limitado conjunto de ligandos a los que se les ha denominado “*privileged structures*”, que han dado lugar a una gama de catalizadores activos en una amplia variedad de reacciones asimétricas.¹² Algunos ejemplos de precursores de este tipo de ligandos se muestran en la figura 1.

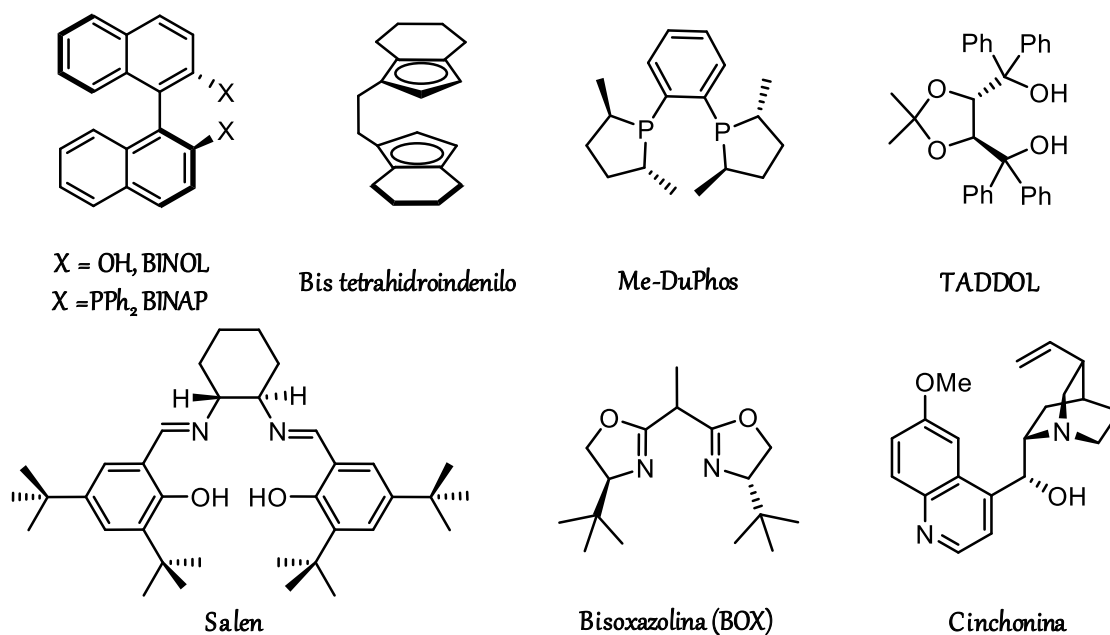
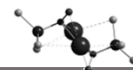


Figura 1. Precursores más comunes empleados en catálisis asimétrica.¹³⁻¹⁵

Determinados compuestos de elementos del bloque s estabilizados por la coordinación de este tipo de ligandos han mostrado ser útiles como catalizadores en reacciones de hidroaminación de alquenos con rendimientos y excesos enantioméricos (*ee*) considerables. Por ejemplo, se ha descrito un compuesto de litio, estabilizado con ligandos de tipo BINOL capaz de catalizar la hidroaminación intramolecular de amino-1,3-dienos con rendimientos superiores al 95% y *ee* del 75%.¹⁶ Asimismo, se han descrito compuestos de magnesio con ligandos fenoxoamino eficaces en la obtención de pirrolidinas con *ee* de hasta el 97%.¹⁷ Del mismo modo, diferentes compuestos de magnesio han demostrado ser activos en reacciones de adición 1,4 o en adiciones de Michael.

En cuanto a los derivados de elementos del bloque p, los compuestos quirales de aluminio han sido ampliamente utilizados en Química Orgánica, por ejemplo en reacciones Diels-Alder¹⁸ o Friedel-Crafts.^{19,20} Para los metales de este bloque se emplean, con frecuencia, ligandos tipo salen, que han permitido la preparación de distintos compuestos de aluminio eficaces en catálisis asimétrica. Así, el compuesto I (Figura 2) da lugar a adiciones de isocianoacetamidas sobre aldehídos para formar amido oxazoles con buenos rendimientos y valores de *ee* muy buenos.²¹ También se han

preparado compuestos quirales de zinc con ligandos salen, como el derivado II mostrado en la figura 2, que es activo en la alquilación enantioselectiva de cetonas.²²

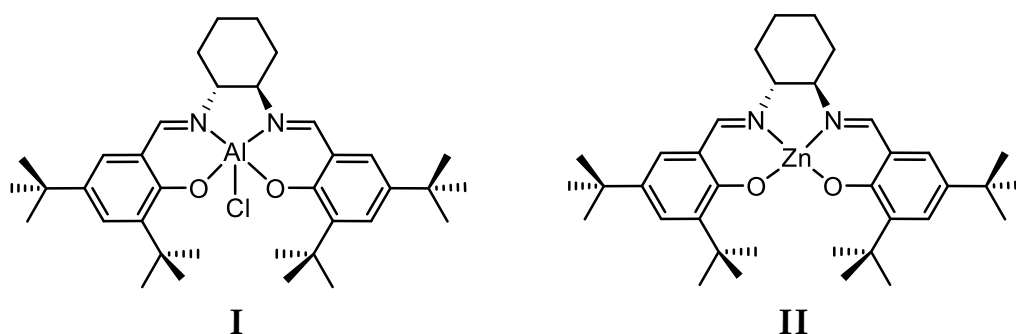


Figura 2. Compuestos quirales de zinc y aluminio con ligandos salen.

Sin embargo, el número de compuestos heterometálicos quirales con metales de los grupos principales descritos en bibliografía es escaso. Los primeros ejemplos corresponden a diferentes derivados alcoxotrialkilaluminato de litio y sodio, estabilizados por coordinación de ligandos tipo (–)-N-metilefedrina, (–)-quinina, (+)-cinchonina, y alcohol (–)-Darvon. Estos compuestos se han utilizado para la alquilación enantioselectiva de cetonas, con excesos enantioméricos moderados²³ y de derivados mentilfenilglioxilato o piruvato con *ee* superiores al 80 %.²⁴

Existen además, otros derivados aluminato de litio quirales, sin enlaces Al-C, como por ejemplo el complejo de Noyori, mostrado en la figura 3, con un ligando BINOL y que ha resultado ser muy eficaz en la reducción enantioselectiva de alquilfenilcetonas.²⁵ Otros derivados heterometálicos con este mismo ligando BINOL son activos en la adición de Michael.²⁶ Asimismo, compuestos de aluminio y litio con ligandos VANOL y VAPOL (Figura 3) han sido empleados en la transformación asimétrica de α -hidroxiiminas a α -aminocetonas.²⁷

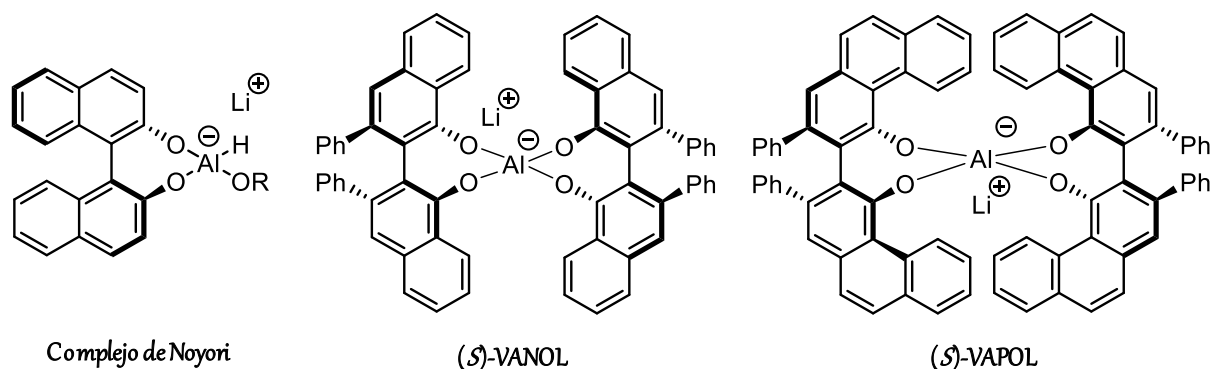
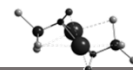


Figura 3. Estructura del complejo de Noyori y de los derivados aluminatos de litio con ligandos (*S*)-VANOL y (*S*)-VAPOL.

Es interesante ampliar el número de ligandos quirales disponibles que permitan diseñar sistemas catalíticos activos. En este sentido, una estrategia eficaz para la preparación de precursores de ligandos quirales es la derivatización de compuestos orgánicos con centros estereogénicos. Además, si estos productos de partida son de origen natural y renovable, estamos en un campo de trabajo que presenta una ventaja enormemente atractiva, acercándonos a la Química Verde. Así, los terpenos y sus derivados oxigenados, los terpenoides, son una familia de compuestos quirales polifuncionalizados muy abundantes en la naturaleza. Son por ello, magníficos candidatos para la preparación de precursores de ligandos destinados a la generación de catalizadores enantioselectivos.

I. Química y origen de los terpenos

El término terpeno fue acuñado por Kekulé para designar a un conjunto de derivados de origen natural con características estructurales comunes.²⁸ El origen de esta palabra se encuentra en los primeros compuestos aislados de esta familia que fueron derivados del aguarrás, aceite esencial de la trementina “turpentine” en inglés.

Los terpenos y sus derivados oxigenados, los terpenoides, son metabolitos secundarios sintetizados especialmente por plantas y además, por determinados insectos marinos, microorganismos y hongos. Se extraen principalmente de la fracción volátil de la resina de algunas coníferas, denominada trementina, compuesta principalmente de α -pineno (45-97 %) y β -pineno (0,5-28 %), además, de aceites esenciales de plantas como el limón y la naranja (*S* y *R*-limoneno), aceite de rosa (geraniol), menta (mentol), etc.²⁸ En la figura 4 se muestran los terpenos y terpenoides más comunes y abundantes.

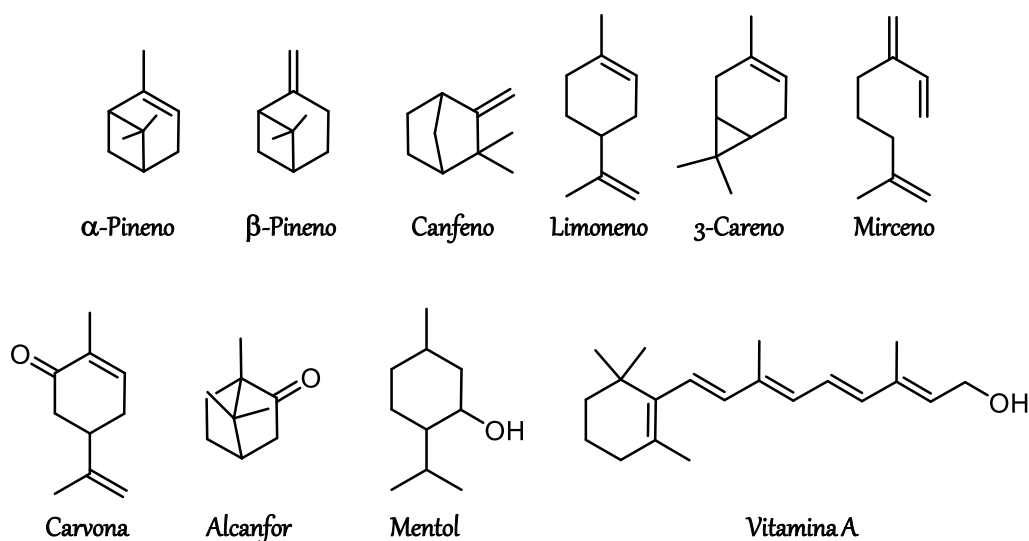
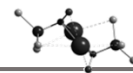


Figura 4. Terpenos y terpenoides más comunes.

Gracias a su aroma, juegan un papel biológico importante, por ejemplo, como mecanismo de defensa en plantas, actuando de repelente para algunos insectos y en determinados casos como estimulantes del proceso de polinización, entre otras funciones.^{28,29} Además, presentan numerosas aplicaciones en el área de cosmética, farmacia, alimentación, insecticidas, polímeros, etc.³⁰



A pesar de que el uso de estas especies como *aceites esenciales* es una práctica milenaria desarrollada por los egipcios, persas y japoneses, el estudio de la química de los terpenos comienza a desarrollarse a finales del siglo XIX, de la mano de Otto Wallach.²⁸

En 1884, Wallach reconoció la estructura del isopreno como unidad repetitiva de estos derivados y propuso que todos los terpenos y terpenoides derivan de la condensación “cabeza-cola” de moléculas de isopreno (Figura 5).³¹ Como resultado de estos estudios, Wallach recibió en 1910, el Premio Nobel de Química por sus servicios a la Química Orgánica y a la Industria Química mediante su trabajo pionero en el campo de los compuestos alicíclicos.³² Actualmente, esta metodología de condensación propuesta por Wallach se emplea en la síntesis artificial de terpenos.³³ Sin embargo, algunos terpenos pesados no siguen esta regla.

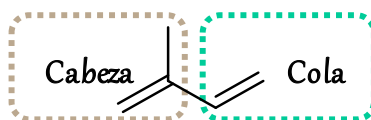
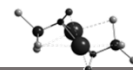


Figura 5. Estructura del isopreno y designación de los términos cabeza y cola.

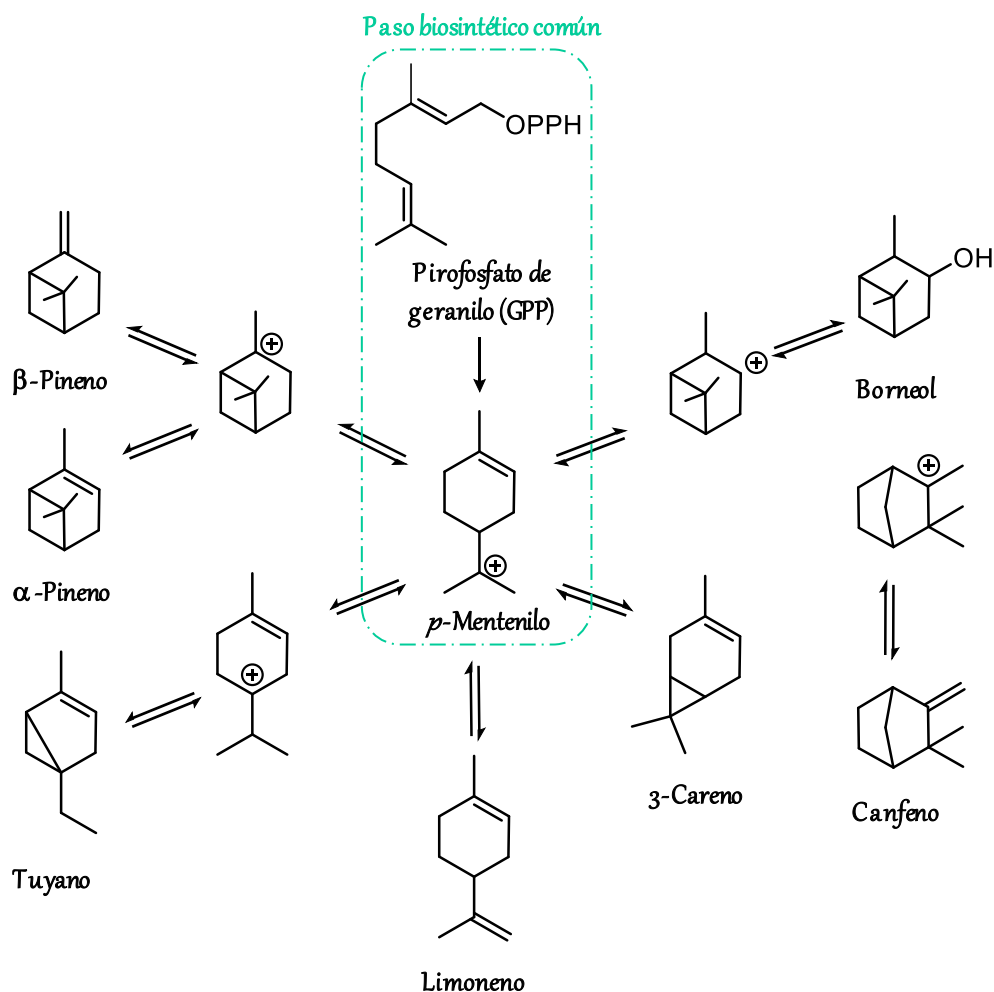
Atendiendo a esta teoría, los terpenos y los derivados terpénicos pueden clasificarse según el número de unidades de isopreno que contengan. De esta manera, se pueden definir como hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos etc, según contengan una, dos, tres o cuatro moléculas de isopreno respectivamente (Tabla 1).²⁸ Los monoterpenos son los más abundantes, y de forma general, cuando se habla de terpenos nos estamos refiriendo a estos compuestos.

Tabla 1. Clasificación de terpenos según el número de unidades de isopreno.

<i>Hemiterpenos</i>	Se trata de la propia molécula de isopreno.
<i>Monoterpenos</i>	Se consideran monoterpenos, aquellos que están compuestos por dos unidades de isopreno. El más abundante y estudiado es el pineno. Muchos de los monoterpenos y monoterpenoides más conocidos se encuentran en la mayoría de alimentos que consumimos diariamente, como el limoneno, el mentol, timol o el caroteno. Son los responsables de dar color y olor a las frutas y verduras y se ha demostrado que presentan numerosos beneficios para la salud. ³⁴
<i>Sesquiterpenos</i>	Están formados por tres moléculas de isopreno. Un ejemplo de sesquiterpenos son los derivados de azulenos como el guaiazuleno. Generalmente se usan como aditivos colorantes. ³⁵
<i>Diterpenos</i>	Son la base estructural de numerosas especies, formados por cuatro unidades repetitivas. Un ejemplo es el abietano. En este grupo destacan los diterpenoides por sus numerosas aplicaciones, como la vitamina A o la afidicolina (antibiótico, antiviral e inhibidor de la replicación del ADN eucariótico). ^{36,37}
<i>Triterpenos</i>	Están constituidos por seis bloques de isopreno. Constituyen la base del principio activo del ginseng, derivado de las saponinas (triterpenoides) ha sido utilizado milenariamente en la medicina china. Actualmente se emplea como estimulantes en numerosos preparados farmacéuticos.
<i>Politerpenos</i>	Se denomina caucho al polímero de isopreno. Este polímero de origen natural, fue explotado de forma abusiva para la síntesis de neumáticos debido a sus interesantes propiedades elastoméricas y su resistencia al agua. En el siglo XX comenzó la síntesis de caucho sintético, aunque actualmente continúa la producción de caucho natural, pues no se consigue imitar sus características.



En 1939, Ruzicka recibió el Premio Nobel de Química por sus estudios sobre polímeros y terpenos pesados.³⁸ Este trabajo le condujo más adelante, en 1953, a postular la “*biogenic isoprene rule*” que establece que todos los terpenos pueden ser generados en procesos naturales por condensación, ciclación y/o reestructuración de un número definido de precursores, compartiendo un paso biosintético común (Esquema 1).³⁹



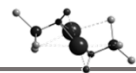
Esquema 1. Esquema general de la biosíntesis de los monoterpenos más comunes.

En esta ruta biosintética, que incluye a todos los terpenos y terpenoides, el precursor es el pirofosfato de geranilo (GPP) que, tras la eliminación de pirofosfato, forma un carbocatión *p*-mentenilo del que derivan los monoterpenos más comunes.³⁹ El pirofosfato de geranilo (GPP), se forma a partir de la condensación de pirofosfato de isopentenilo (IPP) y pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP), los cuales se obtienen en

la vía metabólica del mevalonato y son considerados equivalentes biológicos del isopreno.^{39,40}

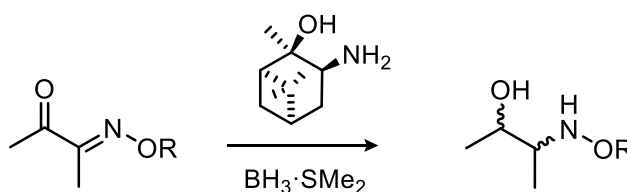
Como se puede constatar, los terpenos, son hidrocarburos con una gran diversidad estructural dependiendo del número de átomos de carbono, isómeros y estereoquímica de sus centros estereogénicos. Además, debido a la presencia de grupos funcionales en la molécula, los monoterpenos son objeto de estudio para la obtención de productos de alto valor añadido a través de transformaciones químicas como la hidrogenación, oxidación, condensación, etc.⁴¹ Pueden ser modificados para generar precursores de ligandos polifuncionales bi-, tri- o tetradentados que pueden presentar una rica química de coordinación, enlazándose a metales para generar complejos con centros estereogénicos. Las características más relevantes de los terpenos para su uso en el diseño de compuestos quirales se pueden concretar en los siguientes puntos:

- Son de origen natural y ampliamente abundantes. Proviene por lo general, de residuos no alimenticios como las cáscaras de cítricos o la resina de diferentes coníferas, lo cual es un factor fundamental, pues evita cualquier conflicto ético.
- Son quirales. Su empleo como precursores de ligandos permite la preparación de complejos metálicos con centros estereogénicos que pueden presentar propiedades farmacológicas o ser útiles en procesos enantioselectivos.
- Son fácilmente funcionalizables. Son sustratos eficaces en procesos de oxidación, hidrogenación, o condensación, dando lugar a un amplio abanico de derivados ópticamente activos.
- Los complejos preparados a partir de ellos pueden presentar actividad biológica. Por ejemplo, recientemente en nuestro grupo de investigación se han sintetizado compuestos de rutenio(II) y titanio(IV) con ligandos derivados de terpenos. Estos compuestos han mostrado prometedores resultados como agentes anticancerígenos en diferentes líneas celulares humanas, siendo los compuestos



de rutenio más activos que *cis*-platino en células de cáncer de próstata humano avanzado.^{42,43}

Debido a estas características, los terpenos juegan un papel importante como productos de partida en la preparación de moléculas que pueden ser empleados como reactivos auxiliares quirales.⁴⁴ Un ejemplo se muestra en el esquema 2. En este caso, se utiliza un amino alcohol derivado de pineno como auxiliar quiral en la reducción enantioselectiva de carboniloximas, obteniendo excesos enantioméricos del 90-99%.⁴⁵



Esquema 2. Reducción enantioselectiva de carboniloximas, empleando un derivado de terpeno como auxiliar quiral.

En cuanto a su uso como ligandos con centros estereogénicos, los monoterpenos, particularmente pineno, han sido empleados como producto de partida en la síntesis de los llamados “*CHIRAGEN ligands*” (Figura 6).⁴⁶⁻⁴⁸

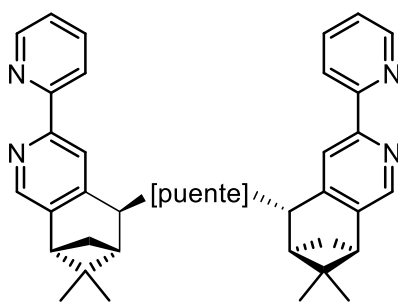


Figura 6. Ligando de tipo “CHIRAGEN”.

Aunque se han descrito compuestos con metales de transición estabilizados por coordinación de ligandos terpenoides, el número de complejos con metales de los

grupos principales es muy escaso. Sólo se han encontrado ejemplos de derivados de aluminio, magnesio y zinc con el fragmento alcanfor como ligando.^{54,55} El grupo de investigación de Larionov ha diseñado una amplia gama de derivados de pineno, careno y limoneno, útiles como precursores de ligandos en Química de la Coordinación de metales de transición, algunos de los cuales se muestran en la figura 7.⁴⁹⁻⁵³

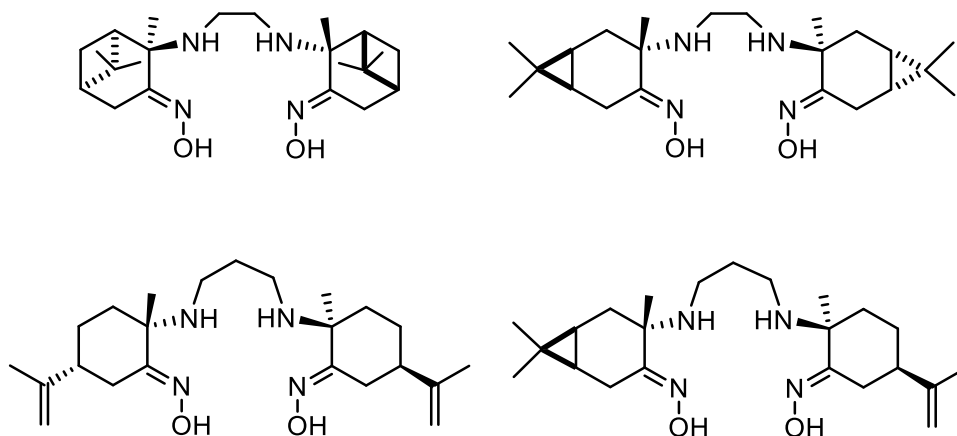
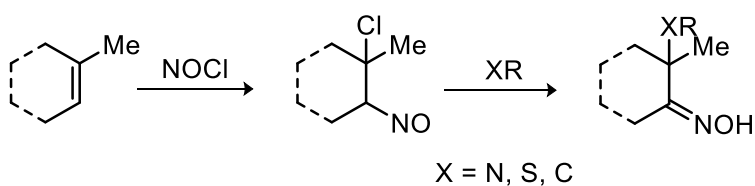


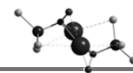
Figura 7. Derivados de terpenos empleados como precursores de ligandos en Química de la Coordinación.

El camino más frecuente para la preparación de estos derivados terpenoides implica el tratamiento del terpeno con cloruro de nitrosilo y la posterior adición de sistemas N-, S-, o C- dadores. Esta reacción permite la incorporación de un grupo oxima y de una funcionalidad adicional (Esquema 3).⁵⁶



Esquema 3. Formación de derivados terpenoides con un grupo oxima.

La presencia del grupo funcional oxima puede proporcionar una reactividad muy interesante como consecuencia de la presencia de dos centros que se comportan como bases de Lewis unidos por un enlace en la misma molécula. El número de complejos de metales de los grupos principales con ligandos derivados de la función oxima es muy



reducido, por lo que el estudio de este tipo de derivados metálicos presenta un gran interés.

II. Compuestos de metales de los grupos principales con ligandos derivados del grupo oxima.

El nombre oxima proviene de la contracción oxi-imina ($RR'C=NOH$). La química de este tipo de compuestos se ha extendido a partir de los estudios de Alfred Werner, quién detalló sus propiedades de isomerización a finales del siglo XIX.

Una de las principales particularidades de este grupo funcional es el gran abanico de modos de coordinación que presenta, dando lugar a una variedad estructural amplia en los complejos que los contienen (Figura 8). Este grupo funcional se puede coordinar a un metal como un ligando neutro generando derivados oxima. Asimismo, puede deprotonarse para generar un ligando aniónico que dé lugar a complejos oximato.

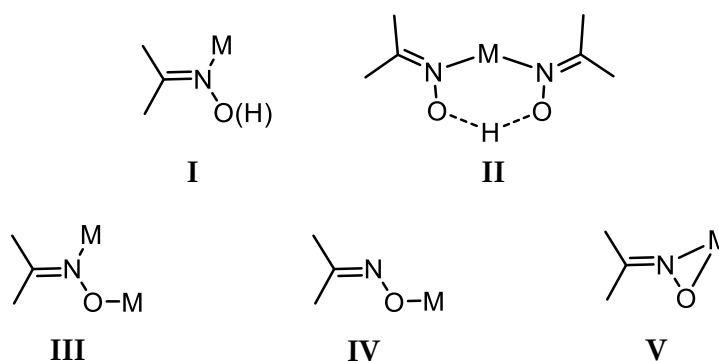


Figura 8. Modos de coordinación del grupo oxima/oximato.

Los modos de coordinación I y II son muy comunes en complejos de metales de transición, a diferencia de IV que es bastante inusual para estos metales. Sin embargo, esta última forma de coordinación es la más frecuente para metales de los grupos principales.^{57,58} Por su parte, el modo de coordinación V sólo se ha descrito para complejos con metales de transición.

La posibilidad de enlazarse a dos metales diferentes mediante el átomo de oxígeno y el átomo de nitrógeno (modo de coordinación III) conduce en la mayoría de

los casos a la formación de complejos homo y heteronucleares poliméricos.⁵³ Por ejemplo, este tipo de ligandos se han utilizado en la síntesis de agregados heterometálicos de sodio y manganeso.⁶⁰

Un aspecto interesante de los compuestos oxima y oximato es también la actividad biológica que pueden presentar. Así pues, compuestos con grupos piridiloxima actúan como agentes que evitan la isquemia cardiovascular, ya que se consideran inhibidores de la agregación de células sanguíneas.⁶¹ Los derivados pirazoloxima han demostrado ser eficaces contra el cáncer en varias líneas celulares humanas,⁶² mientras que los derivados indol e istidinoxima presentan propiedades antidepresivas y anticonvulsivas.⁶³

En la década de 1960 el grupo de investigación de Wade sintetizó derivados oximato organometálicos de elementos del grupo 13 empleando la oxima simple más sencilla, la acetoxima $[\text{MMe}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_n$ ($\text{M} = \text{B}, \text{Al}, \text{Ga}$ ó In).⁶⁴ Las estructuras en estado sólido de los derivados de aluminio y de galio fueron descritas, cuarenta años después, por Mitzel, quien además consiguió preparar los correspondientes compuestos a partir de Al^tBu_3 y Ga^tBu_3 como precursores metálicos.⁶⁵ En la figura 9 se muestran las estructuras en estado sólido de los compuestos $[\text{AlMe}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_2$ (a) y $[\text{Al}^t\text{Bu}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_2$ (b), donde se puede observar que dichos derivados poseen una nuclearidad de orden dos. El grupo oximato presenta el modo de coordinación III (Figura 8), actuando como un ligando puente entre dos átomos de aluminio, coordinándose como N-dador a uno de ellos y como O-dador al otro. La incorporación de grupos voluminosos (^tBu) sobre el centro metálico da lugar a un núcleo o “*core*” central menos torsionado que el caso con sustituyentes metilo $[\text{AlMe}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_2$ (a), de modo que el fragmento $\text{Al}_2\text{N}_2\text{O}_2$ se dispone en (b) de manera más cercana a la coplanaridad.

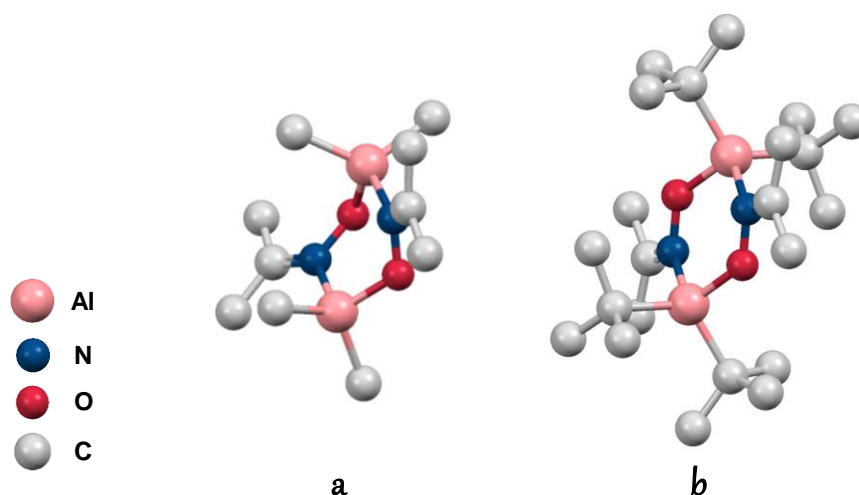
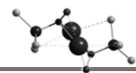


Figura 9. Compuestos oximato de aluminio $[\text{AlMe}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_2$ (a) y $[\text{Al}^t\text{Bu}_2(\text{ON}=\text{CMe}_2)]_2$ (b).

La síntesis de compuestos oximato dimetilaluminio a partir de diferentes oximas, como la isopropiloxima u otras oximas derivadas de terpenos, como la oxima del alcanfor también ha sido descrita.⁵⁴ Un ejemplo de compuesto de esta naturaleza se representa en la figura 10.

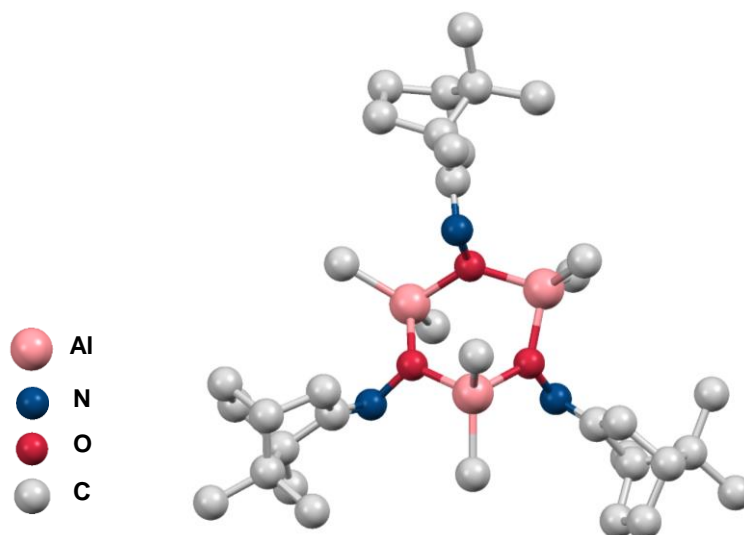


Figura 10. Estructura del complejo $[\text{AlMe}_2(\text{ON}=\text{CR})_3]$, R = (1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-ilideno.

En este caso, el núcleo central de la estructura del compuesto terpénico está formado por el fragmento Al_3O_3 . Se trata de un complejo trinuclear donde el grupo oximato, a diferencia de los casos citados anteriormente, se enlaza al centro metálico únicamente por el átomo de oxígeno. Esto probablemente se debe a la mayor rigidez y mayor volumen que posee el sustituyente alquilo unido al grupo oximato.

Cabe señalar que los derivados oximato descritos para el átomo de zinc son mucho más abundantes que para el aluminio. Con frecuencia presentan el modo de coordinación III, como por ejemplo el derivado acetoximato de zinc $[\text{Zn}\{\text{ONC}(\text{CH}_3)\}_2]$, estudiado en 1934 por Menard y Aston,⁶⁶ en 1966 por Coates y Ridley⁶⁷ y en 1980 por Shearer y Spencer.⁶⁸ En este caso, se trata de un compuesto tetranuclear que forma un pentaedro distorsionado con caras formadas por anillos de cinco átomos ($\text{Zn}_2\text{O}_2\text{N}$) (Figura 11).

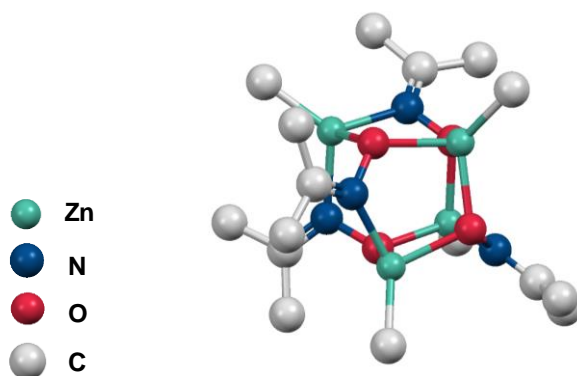


Figura 11. Estructura del compuesto $[\text{Zn}\{\text{ONC}(\text{CH}_3)\}_2]$.

Además, son también muy interesantes los derivados oxima con una funcionalización adicional como precursores de ligandos. En la figura 12 se representan algunos ejemplos de derivados oxima modificados con la incorporación de otro tipo de funcionalización. A continuación, se recogen las perspectivas que ofrecen estas moléculas como ligandos.

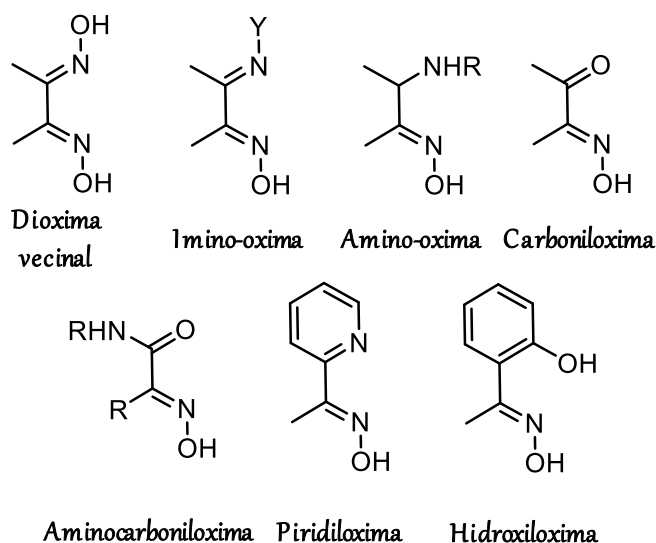
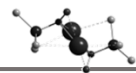


Figura 12. Derivados oxima modificados con funcionalizaciones adicionales.

Los ligandos derivados de oximas vecinales se conocen también como glioximas. Su química se ha extendido desde que Tschugaeff empleara por primera vez dimetilglioxima para la determinación gravimétrica de níquel(II).⁶⁹ La presencia de dos fragmentos N- y O-dadores proporciona, a este tipo de ligandos, la capacidad de actuar como quelato encapsulando a un metal, normalmente, de transición. La mayoría de los compuestos encontrados con estos derivados presentan dos ligandos y son heterometálicos, puesto que pueden coordinarse por el átomo de nitrógeno y de oxígeno independientemente a metales diferentes.

Por lo general, se forma un núcleo central en el que los átomos dadores de los grupos glioximato y el metal central, de la estructura heterometálica, se encuentran coplanares. Este modo de coordinación es similar al que presentan muchas especies de relevancia biológica como la hemoglobina, si bien en este caso con un ligando porfirina.⁷⁰ y por ello, recientemente están despertando gran interés en Química de la Coordinación debido a su potencial actividad en sistemas biológicos. El derivado heterometálico $[MAl(L1)(1,2-R-glioxima)]_2$, que se ilustra en la figura 13, es un ejemplo representativo de este tipo de compuestos.⁷¹

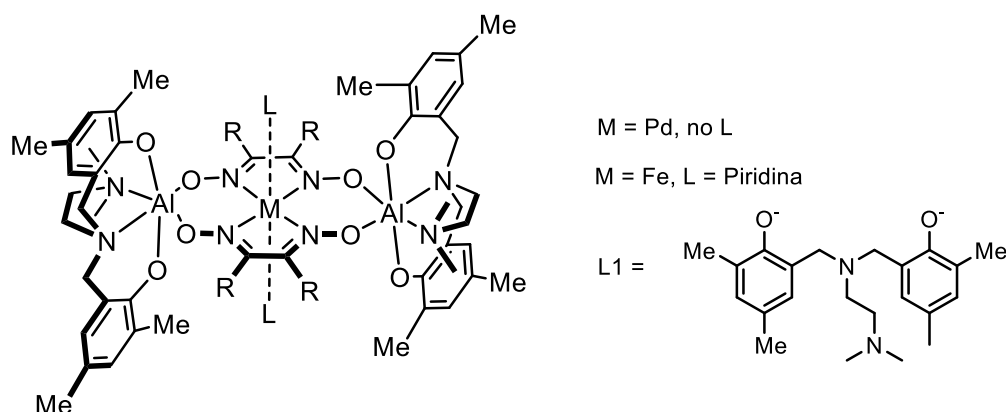
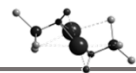


Figura 13. Estructura del derivado heterometálico $[\text{MAl}(\text{L1})(1,2\text{-R-gloxima})]_2$ con dos grupos glioximato.

La molécula de imino-oxima se puede entender como una molécula de dioxima vecinal donde una de las funcionalizaciones oxima se ha sustituido por un grupo análogo imina. Por lo general, se trata de ligandos dímeros, de esta manera, pueden dar lugar a un modo de coordinación similar al descrito anteriormente para las glioximas.^{72,73}

Por otra parte, se conocen únicamente siete complejos de metales de transición con ligandos derivados de amino oximas caracterizados en estado sólido, dos de ellos con ligandos amino oxima terpénicos,⁷⁴ de los cuales, uno ha sido sintetizado en nuestro grupo de investigación.⁴² Se conoce un mayor número de complejos de este tipo caracterizados en disolución, en su mayoría son derivados terpenoides con metales de transición.⁷⁵ Por su parte, se han descrito diversos ejemplos de compuestos con metales de transición derivados de carboniloximas.^{76,77} Sin embargo, no se han encontrado ejemplos de metales de los grupos principales con este tipo de ligandos caracterizados en estado sólido.

La “combinación” entre una amino-oxima y una carboniloxima daría lugar a una molécula donde están presentes las funcionalidades oxima, amino y carbonilo, lo que generaría una molécula amino carboniloxima, que se puede denominar amido-oxima. Curiosamente, el número de compuestos conocidos que contienen ligandos amido-oximato es considerablemente mayor en relación a los anteriores amino-oxima y carboniloxima.^{78,79} Un derivado amido-oxima ampliamente utilizado es la amido-ciano-oxima que se muestra en la figura 14. En bibliografía se han encontrado numerosos



compuestos con este ligando. En particular, con metales de los grupos principales se han descrito complejos de telurio⁸⁰, antimonio⁸¹ y talio.⁸²

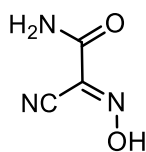


Figura 14. Molécula de amido-ciano-oxima.

El grupo de investigación de Gerasimchuk ha descrito diferentes tipos de coordinación de esta amido-ciano-oxima, dependiendo de la naturaleza del centro metálico. Con metales de los grupos principales, el ligando se une de forma monodentada a través del átomo de oxígeno del grupo oximato, mientras que, en complejos de metales de transición, se forma un anión nitroso que se coordina al metal de forma bidentada (Figura 15).⁸³

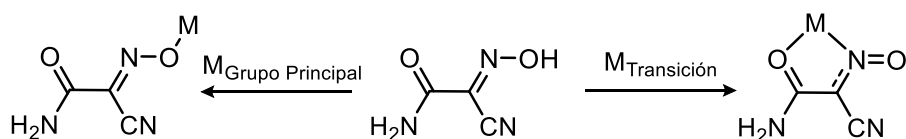


Figura 15. Modos de coordinación de la amido-ciano-oxima en función de la naturaleza del centro metálico.

Las moléculas de piridil e hidroxiloxima cuando actúan como ligandos poseen una versatilidad estructural que hace que sean eficaces en distintas síntesis como por ejemplo en la formación de clústeres o polímeros de coordinación heterometálicos con propiedades magnéticas,⁸⁴ por lo que son utilizados comúnmente en Química de la Coordinación. Sin embargo, existen muy pocos derivados con metales de los grupos principales con ligandos derivados de estas moléculas, conociéndose únicamente un compuesto de indio⁸⁵ y varios ejemplos de derivados de zinc.⁸⁶

A modo de ejemplo la estructura en estado sólido del complejo $[Zn_4(PyRC=NO)_4Cl_2(\mu^3-OH)_2]$ se muestra en la figura 16. En esta estructura el núcleo central está formado por una unidad 12-metalocorona-4 conformada por cuatro átomos de zinc unidos por los fragmentos oxima.⁸⁷ Este comportamiento estructural fue

observado por primera vez para un compuesto piridiloxima de zinc por el grupo de investigación de Pecoraro.⁸⁸

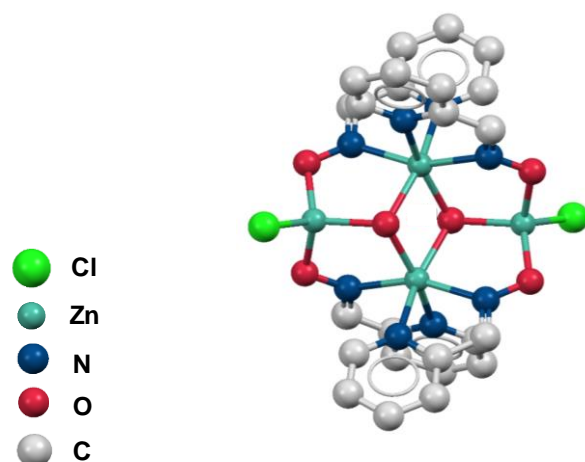
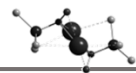


Figura 16. Estructura en estado sólido del compuesto piridiloxima de zinc.

Este tipo de compuestos con coronas metálicas pueden alojar en su interior otro átomo metálico, lo cual podría conferirles interesantes propiedades magnéticas, espectrofotométricas y redox.⁵⁸



III. Objetivos y distribución de la tesis doctoral.

Durante los últimos años una parte del trabajo desarrollado por nuestro grupo de investigación se ha centrado en el estudio de compuestos de coordinación y organometálicos con propiedades catalíticas eficientes en diversos procesos de interés industrial, como la oxidación (epoxidación y sulfoxidación) o la polimerización de olefinas, epóxidos y ésteres cíclicos.

En este contexto y debido al resurgir de la Química de los grupos principales, en particular de los derivados “-ato”, y atendiendo a la necesidad de generar sistemas quirales nos planteamos como objetivo general de la presente Tesis Doctoral la “*Síntesis y caracterización de nuevos compuestos quirales homo y heterometálicos de metales de los grupos principales y el estudio de su comportamiento estructural y de su reactividad*”. Para ello, se decidió utilizar derivados terpénicos como precursores de ligando quirales, teniendo en cuenta las posibilidades que ofrecen los terpenos como producto de partida económico y de origen natural.

Para abordar este propósito, los objetivos específicos que se pretenden conseguir con el desarrollo del trabajo experimental que se describe en esta Tesis Doctoral son:

- Sintetizar precursores de ligandos derivados de terpenos, en particular pineno y limoneno, que contengan un grupo funcional oxima. Se pretende que estos precursores generen ligandos con diferentes denticidades y posibilidades de coordinación.
- Sintetizar y caracterizar complejos homometálicos de metales alcalinos, aluminio y zinc, así como derivados heterometálicos de aluminio y un metal del grupo 1. En todos los casos, se emplearán los ligandos terpénicos preparados en el punto anterior con el fin de estudiar el efecto que ejercen en la estabilidad, estructura y reactividad de los nuevos compuestos sintetizados.
- Estudiar la actividad de los compuestos homometálicos obtenidos como iniciadores en el proceso de polimerización de *rac*-lactida. Se estudiará el mecanismo de polimerización por el que actúan y se analizará el efecto del ligando en el estereocontrol del proceso.

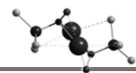
- Examinar la capacidad básica y nucleófila de los compuestos heterometálicos preparados frente a diferentes sustratos en reacciones que implican la formación de nuevos enlaces C-C.

El trabajo realizado en esta Tesis Doctoral se distribuye de la siguiente manera:

En el apartado de *Introducción* se comenta, de forma general, el tipo de compuestos sobre los que versa esta Tesis Doctoral. Se describen los tipos de ligandos que van a ser utilizados en nuestro estudio detallando las propiedades y el comportamiento químico que pueden exhibir cuando se coordinan a un centro metálico.

En el *Capítulo 1*, se describe la síntesis y la caracterización en disolución y en estado sólido de los precursores de los ligandos y de los derivados homometálicos sintetizados de metales alcalinos, aluminio y zinc. Se presenta un análisis detallado del comportamiento estructural en disolución de los distintos complejos, evaluando la influencia del disolvente en la nuclearidad de los mismos. Asimismo, se analizan los resultados obtenidos en la polimerización de *rac*-lactida cuando se emplean estos compuestos como iniciadores del proceso, junto con la caracterización de los polímeros preparados. Finalmente, se detallan los estudios mecanísticos realizados y se plantea una propuesta del mecanismo de estas reacciones de polimerización.

En el *Capítulo 2* se describe la síntesis y la caracterización de nuevos derivados heterometálicos aluminato de metales del grupo 1 quirales estabilizados por coordinación de ligandos oximato. Los compuestos descritos presentan estructuras inusuales y una reactividad muy interesante. Son activos en reacciones de formación de nuevos enlaces C-C regioselectivamente en cetonas arílicas. Se describe un estudio detallado de la reacción, que incluye cálculos teóricos, y que nos permite proponer un mecanismo para el proceso. Asimismo, se analizan los distintos factores que afectan a esta reacción como son el metal alcalino, los sustituyentes en el átomo de aluminio, el disolvente y la cetona sustrato.



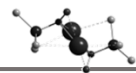
Se incluye, posteriormente, un apartado en el que se enumeran las *Conclusiones* más importantes que se pueden derivar de los resultados discutidos a lo largo de esta Memoria.

En la sección *Summary and Conclusions* se presenta un resumen amplio en inglés de los resultados y conclusiones que se discuten en esta Tesis Doctoral.

En el apartado de *Experimental Part* se describen en inglés las condiciones generales de trabajo y las metodologías y las técnicas empleadas en la síntesis de los compuestos. Se detallan las condiciones experimentales aplicadas para la síntesis de cada uno de los compuestos y de cada uno de los experimentos de polimerización y de estudios de reactividad descritos en la Memoria.

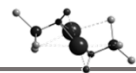
Además, se incluye un *Anexo* con una selección de los espectros de resonancia magnética nuclear más relevantes, para realizar el estudio estructural de los compuestos sintetizados.

1. Westerhausen, M. *Dalton Trans.* **2006**, 4755.
2. Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470.
3. Mongin, F.; Harrison-Marchand, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563.
4. Power, P. P. *Nature* **2010**, *463*, 171.
5. Xi, Z. *Organo-di-Metallic Compounds (or Reagents)*; Springer, 2014.
6. Crabtree, R.; Mingos, M. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Elsevier Science, 2007.
7. Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 571, 167.
8. Mandal, S. K.; Roesky, H. W. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *43*, 248.
9. Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1060.
10. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis: Supplement 1*; Springer Science & Business Media, **2003**;1, 1.
11. Wilkins, L. C.; Melen, R. L. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 123.
12. Lin, G. Q.; Sun, X. W. Chiral Drugs Through Asymmetric Synthesis. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*, Wiley, **2011**, 29-76.
13. Martínez, S.; Cruz, V.; Muñoz-Escalona, A.; Martínez-Salazar, J. *Polymer* **2002**, *44*, 295.
14. Budragchaa, T.; Abraham, M.; Schoefberger, W.; Roller, A.; Widhalm, M. *Asymmetric Catal.* **2016**, *3*, 1.
15. Li, X.; You, C.; Yang, Y.; Wang, F.; Li, S.; Lv, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1313.
16. Deschamp, J.; Olier, C.; Schulz, E.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Collin, J. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 2171.
17. Zhang, X.; Emge, T. J.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 394.
18. Graven, A.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Comm.* **1996**, 2373.
19. Yamamoto, H. *Lewis acids in organic synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH, **2000**, 1,1.
20. Gothelf, A. S.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2001**, 854.
21. Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615.
22. Cozzi, P. G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001.



23. Boireau, G.; Abenhaïm, D.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1457.
24. Boireau, G.; Deberly, A.; Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6919.
25. Daverio, P.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2225.
26. Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K. i.; Okamura, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 104.
27. Zhang, X.; Staples, R. J.; Rheingold, A. L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13971.
28. Belgacem, M. N.; Gandini, A. *Monomers, polymers and composites from renewable resources*; Elsevier, 2011.
29. Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. Natural products (secondary metabolites), *Biochemistry and molecular biology of plants*, **2000**, 24.
30. Wilbon, P. A.; Chu, F.; Tang, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 8.
31. Klages, F. *Tratado de Química Orgánica*; Reverté, **1961**; 1.
32. Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9580.
33. Pronin, S. V.; Shenvi, R. A. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 915.
34. Park, H. M.; Lee, J. H.; Yaoyao, J.; Jun, H. J.; Lee, S. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2011**, *404*, 345.
35. Kourounakis, A. P.; Rekka, E. A.; Korounakis, P. N. *J. Pharm. Pharmac.* **1997**, *49*, 938.
36. Brundret, K.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J.; Neidle, S. *Chem. Comm.* **1972**, 1027.
37. Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y. **1978**.
38. Brock, W. Ruzika, Leopold Stephen, *eLS*, Wiley, **2001**, 1.
39. Ruzicka, L. *Experientia* **1953**, *9*, 357.
40. Rehman, R.; Hanif, M. A.; Mushtaq, Z.; Al-Sadi, A. M. *Food Rev. Int.* **2016**, *32*, 117.
41. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
42. de la Cueva-Alique, I.; Muñoz-Moreno, L.; Benabdelouahab, Y.; Elie, B. T.; El Amrani, M. A.; Mosquera, M. E.; Contel, M.; Bajo, A. M.; Cuenca, T.; Royo, E. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *156*, 22.

43. Benabdelouahab, Y.; Muñoz-Moreno, L.; Frik, M.; de la Cueva-Alique, I.; El Amrani, M. A.; Contel, M.; Bajo, A. M.; Cuenca, T.; Royo, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2015, 2295.
44. Liu, W. *5 Terpenes: The Expansion of the Chiral Pool*, **2006**.
45. Masui, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5195.
46. Mürner, H.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7989.
47. Fletcher, N. C.; Keene, F. R.; Viebrock, H.; von Zelewsky, A. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 1113.
48. Mamula, O.; von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 242, 87.
49. Larionov, S.; Myachina, L.; Romanenko, G.; Tkachev, A.; Sheludyakova, L.; Ikorskii, V.; Boguslavskii, E. *Russ. J. Coord. Chem.* **2001**, 27, 423.
50. Larionov, S.; Myachina, L.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Sheludyakova, L.; Tkachev, A.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2003**, 29, 795.
51. Larionov, S.; Myachina, L.; Savel'eva, Z.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Sheludyakova, L.; Tkachev, A.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, 30, 837.
52. Larionov, S.; Tkachev, A.; Savel'eva, Z.; Myachina, L.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2006**, 32, 250.
53. Larionov, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2012**, 38, 1.
54. Ullrich, M.; Mitzel, N. W.; Bergander, K.; Fröhlich, R. *Dalton Trans.* **2006**, 714.
55. Chisholm, M. H.; Eilerts, N. W.; Huffman, J. C.; Iyer, S. S.; Pacold, M.; Phomphrai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11845.
56. Bizyaev, S. N.; Gatilov, Y. V.; Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 93.
57. Chakravorty, A. *Coord. Chem. Rev.* **1974**, 13, 1.
58. Milios, C. J.; Stamatatos, T. C.; Perlepes, S. P. *Polyhedron* **2006**, 25, 134.
59. Nguyen, T. N.; Wernsdorfer, W.; Abboud, K. A.; Christou, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20688.
60. Manoli, M.; Inglis, R.; Piligkos, S.; Yanhua, L.; Wernsdorfer, W.; Brechin, E. K.; Tasiopoulos, A. J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12829.
61. Abele, E.; Abele, R.; Lukevics, E. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, 39, 825.
62. Park, H.-J.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H.; Lee, K.-I. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2005**, 15, 3307.

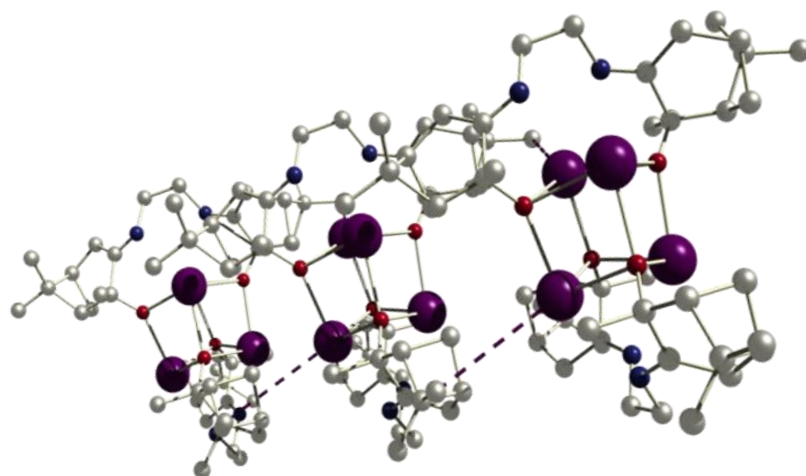


63. Abele, E.; Abele, R.; Dzenitis, O.; Lukevics, E. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2003**, 39, 3.
64. Jennings, J.; Wade, K. *J. Chem. Soc. A: Inorg., Phys. Theor.* **1967**, 1333.
65. Mitzel, N. W.; Lustig, C.; Woski, M. *Z. Naturforsch. B* **2003**, 58, 363.
66. Menard, D. F.; Aston, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1601.
67. Coates, G.; Ridley, D. *J. Chem. Soc. A: Inorg., Phys. Theor.* **1966**, 1064.
68. Bell, N. A.; Shearer, H.; Spencer, C. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1984**, 40, 613.
69. Tschugaeff, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1899**, 32, 3332.
70. Várhelyi, C.; Kuzmann, E.; Homonnay, Z.; Lengyel, A.; Pokol, G.; Izvekov, V.; Szalay, R.; Kun, A.; Tomoaia-Cotișel, M.; Covaci, E. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2015**, 304, 745.
71. Kelley, P.; Radlauer, M. R.; Yanez, A. J.; Day, M. W.; Agapie, T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 8086.
72. Costes, J. P.; Titos-Padilla, S.; Oyarzabal, I.; Gupta, T.; Duhayon, C.; Rajaraman, G.; Colacio, E. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 4428.
73. Biswas, S.; Yap, G. P.; Dey, K. *Polyhedron* **2009**, 28, 3094.
74. Kokina, T.; Myachina, L.; Glinskaya, L.; Tkachev, A.; Klevtsova, R.; Sheludyakova, L.; Bizyaev, S.; Agafontsev, A.; Gorshkov, N.; Larionov, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2008**, 34, 115.
75. Savel'eva, Z.; Tkachev, A.; Glinskaya, L.; Bizyaev, S.; Klevtsova, R.; Larionov, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2009**, 35, 128.
76. Audhya, A.; Maity, M.; Bhattacharya, K.; Clérac, R.; Chaudhury, M. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 9026.
77. Ramadan, A. E.-M. M.; El-Mehasseb, I. M.; Issa, R. M. *Transition Met. Chem.* **1997**, 22, 529.
78. Gerasimchuk, N. N.; Kent Dalley, N. *J. Coord. Chem.* **2004**, 57, 1431.
79. Gerasimchuk, N.; Gamian, A.; Glover, G.; Szponar, B. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 9863.
80. Domasevitch, K. V.; Skopenko, V. V.; Rusanov, E. B. *Z. Naturforsch. B* **1996**, 51, 832.
81. Domasevitch, K. V.; Gerasimchuk, N. N.; Mokhir, A. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 1227.

82. Gerasimchuk, N.; Chernega, A.; Kapshuk, A. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1993**, *38*, 1428.
83. Gerasimchuk, N. N.; Kent Dalley, N. *J. Coord. Chem.* **2004**, *57*, 1431.
84. Chaudhuri, P. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *243*, 143.
85. Shearer, H. M.; Twiss, J.; Wade, K. *J. Org. Chem.* **1980**, *184*, 309.
86. Konidaris, K. F.; Kaplanis, M.; Raptopoulou, C. P.; Perlepes, S. P.; Manessi-Zoupa, E.; Katsoulakou, E. *Polyhedron* **2009**, *28*, 3243.
87. Song, J.-L.; Mao, J.-G.; Zeng, H.-Y.; Kremer, R. K.; Dong, Z.-C. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 891.
88. Stemmler, A. J.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V. L. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2271.

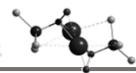
Capítulo 1

Compuestos homometálicos de metales alcalinos,
aluminio y zinc.



Parte I

Síntesis y caracterización



1.1 INTRODUCCIÓN

Las propiedades generales de un complejo organometálico o de coordinación dependen de la naturaleza del centro metálico y de los ligandos que están coordinados al mismo. El metal ejerce una influencia importante en estas propiedades a través de su disponibilidad electrónica y orbitalaria. El tipo de ligando unido al metal también desempeña un papel fundamental en el comportamiento del complejo, ya que su mayor o menor tamaño, su denticidad y su capacidad dadora pueden modular ciertas características del metal y determinar las propiedades del compuesto. Este hecho es bien conocido y por ello, en las últimas décadas se ha prestado especial atención al diseño de ligandos en función de las propiedades que se deseen obtener en el compuesto final. Esta estrategia es de particular interés en procesos de polimerización, donde el ligando está estrechamente relacionado con el modo en el que se acerca el monómero al centro activo y por tanto, con el control del proceso y la tacticidad del polímero final.^{1,2} Por ejemplo, en el caso de la polimerización de olefinas y de ésteres cíclicos se han logrado importantes avances en el diseño de ligandos capaces de orientar la reactividad del complejo.

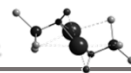
En este contexto, en este capítulo se abordará la discusión de los resultados obtenidos en el estudio de la síntesis, caracterización y reactividad de compuestos de metales del grupo 1, aluminio y zinc. Se prestará especial atención al análisis de la influencia que los ligandos utilizados ejercen en la estabilidad de los compuestos, así como en su reactividad, en particular en el proceso de polimerización de lactida

1.1.1 Objetivos del capítulo

Considerando el interés por el estudio de compuestos de elementos de los grupos principales y en especial, aquellos estabilizados por coordinación de ligandos quirales, el objetivo que se plantea para este capítulo es la preparación de compuestos de metales alcalinos, aluminio y zinc con ligandos derivados de terpenos. Además, teniendo en cuenta las numerosas aplicaciones que presentan las polilactidas, sobretudo aquellas con elevada isotacticidad, nos proponemos estudiar la actividad exhibida por los complejos sintetizados como sistemas catalíticos en procesos de polimerización de lactida. Es por ello que, el propósito general de este capítulo es la *“Síntesis y caracterización de compuestos homometálicos de metales alcalinos, aluminio y zinc. Estudio de su aplicación en polimerización de lactida”*.

Con el fin de alcanzar dicho propósito, los objetivos parciales propuestos son los siguientes:

- Sintetizar moléculas precursoras de ligandos quirales de diferente denticidad y propiedades electrónicas y estéricas. Para ello, se emplearán limoneno y pineno como productos de partida.
- Sintetizar y caracterizar complejos de metales del grupo 1, aluminio y zinc estabilizados por la coordinación de ligandos quirales derivados de las moléculas citadas en el punto anterior.
- Analizar el comportamiento estructural en disolución y en estado sólido de los complejos sintetizados.
- Estudiar la actividad de los compuestos preparados como sistemas catalíticos o precatalíticos en procesos de polimerización de *rac*-lactida. Se propone analizar el efecto de la naturaleza del centro metálico y del ligando en la reacción de polimerización y en las propiedades de los polímeros obtenidos con el fin de lograr el máximo control en la estereoselectividad del proceso.



1.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PRECURSORES DE LIGANDO DERIVADOS DE LIMONENO Y α -PINENO.

En numerosos casos donde se ha logrado un buen estereocontrol en el proceso de polimerización de lactida, los compuestos empleados contenían un ligando tipo Salen.^{1,3,4} Por ello, decidimos emplear ligandos con características similares y que, además, tuvieran el valor añadido de proceder de una fuente de partida de origen natural. Por ello, se escogieron los precursores de ligando enantioméricamente puros derivados de terpenos que se muestran en la figura 1.1.

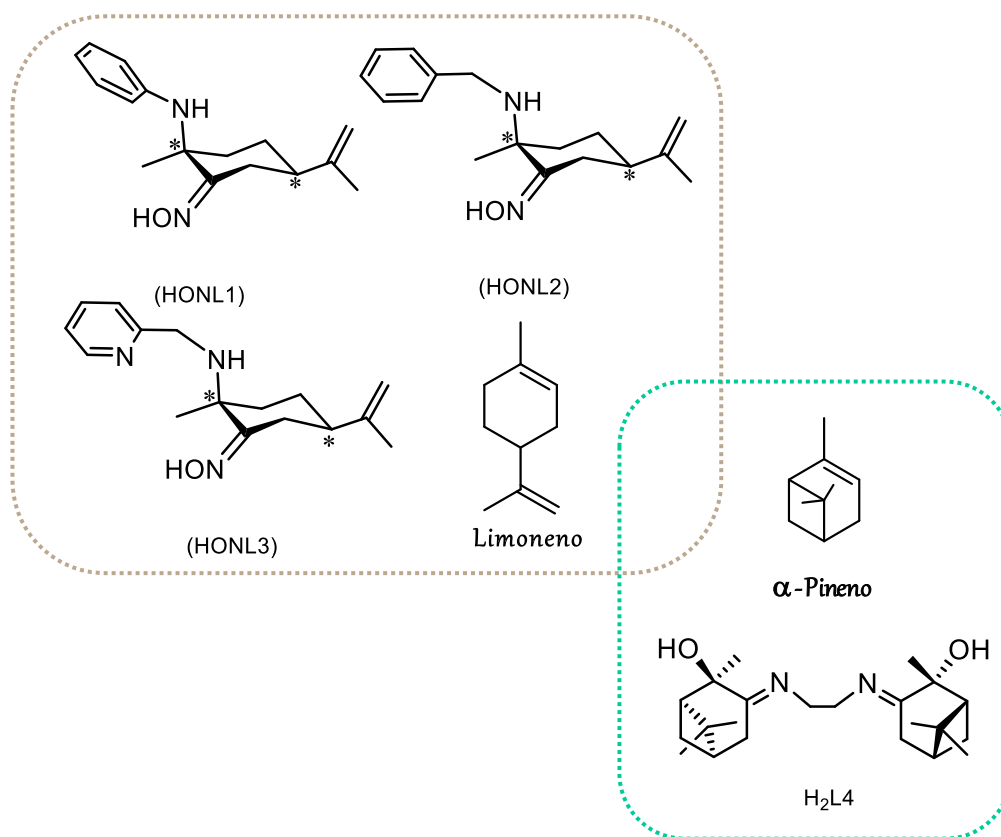


Figura 1.1. Precursores de ligando preparados.

Estos precursores se han elegido con el fin de estudiar la influencia del ligando sobre el comportamiento estructural y la reactividad de los compuestos metálicos que se van a preparar posteriormente. Contienen un grupo oxima (los derivados de limoneno) o dos grupos alcohol (el derivado de α -pineno), los cuales pueden ser fácilmente desprotonados mediante tratamiento con una base, generando los

correspondientes compuestos metálicos oximato o alcoxo. Los tres primeros, derivados de limoneno, presentan además del grupo oxima un fragmento amina con diferentes sustituyentes aromáticos y el precursor derivado de pineno posee dos grupos imina. De esta manera, todos ellos pueden establecer interacciones con el centro metálico a través de los átomos de nitrógeno.

El precursor, HONL1 (1-fenilamino-1-metil-4-isopropenil-2-ciclohexanona oxima) posee como sustituyente un grupo fenilo, el cual puede girar en torno a sí mismo. Se podría considerar, por tanto, que HONL1 presenta un grado de libertad. Siguiendo el mismo criterio, HONL2 (1-bencilamino-1-metil-4-isopropenil-2-ciclohexanona oxima) contiene dos grados de libertad, pues el grupo bencilo puede girar en torno al anillo aromático y al grupo metileno. Por último, HONL3 [1-(2-piridinilmetilamino)-1-metil-4-isopropenil-2-ciclohexanona oxima] presentaría un punto de anclaje adicional considerando que el átomo de nitrógeno del grupo piridina se pueden coordinar al centro metálico. La especie H₂L4 tetradentada con dos grupos hidroxilo, y dos grupos imina, puede actuar como ligando puente entre dos metales o como ligando quelato encapsulando a un único metal. Así, a medida que se avanza en esta serie aumenta el número de centros de anclaje al centro metálico (Figura 1.2). Este efecto nos va a permitir analizar la influencia de la denticidad en la estructura y reactividad de los complejos formados.

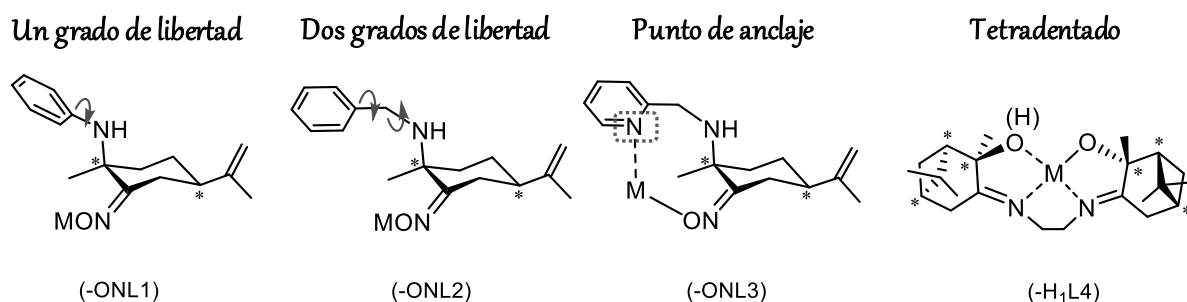
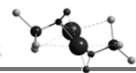
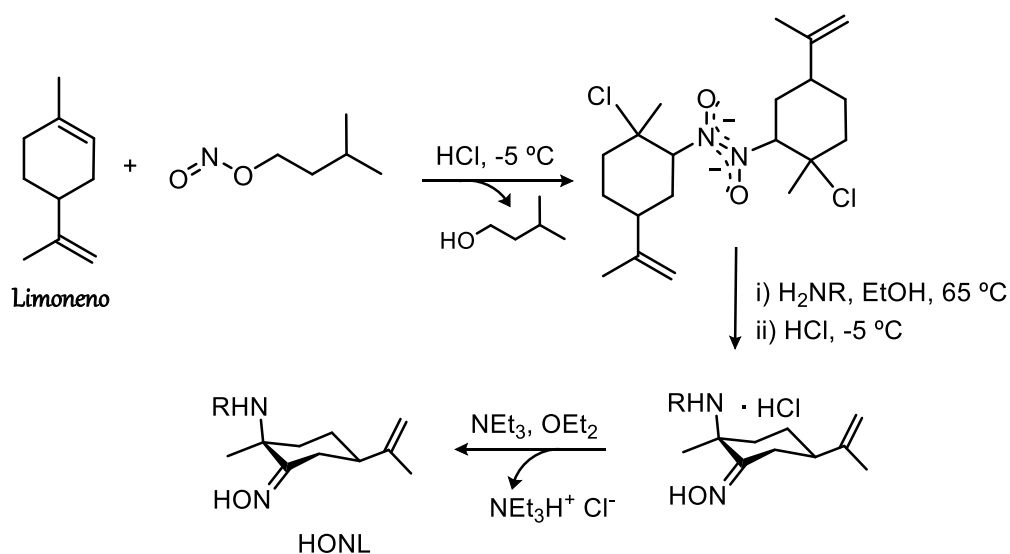


Figura 1.2. Características de los distintos ligandos preparados.

La ruta sintética empleada para la obtención de los precursores HONL1, HONL2 y HONL3 funcionalizados con un grupo oxima y un grupo amino sigue la metodología descrita en la bibliografía y comprende el tratamiento de *R*-o *S*-limoneno con isopentilnitrito y las correspondientes aminas primarias (Esquema 1.1).^{5,6} En un



primer paso tiene lugar la reacción entre una molécula de limoneno y otra de isopentilnitrito en medio ácido conduciendo a la formación de un dímero nitroso de conformación *trans*, el cual reacciona a 65 °C en etanol con diferentes aminas primarias. Tras la adición de ácido clorhídrico a baja temperatura se logra aislar en forma de un sólido blanco los correspondientes derivados clorohidrato de los precursores de ligando.^{5,6} Finalmente, los derivados clorohidrato se recrystalizan y se tratan con NEt₃ en éter para generar los productos finales con rendimientos que oscilan en torno al 50%.



Esquema 1.1. Síntesis de los precursores de ligando derivados de limoneno.

La reacción de síntesis de estos precursores es estereoespecífica, de manera que, cuando partimos de *R*-limoneno, la conformación del nuevo centro estereogénico generado es *S*, dando lugar a la molécula (1*S*,4*R*)-HONL enantioméricamente pura. En el mismo sentido, cuando el producto de partida es *S*-limoneno se obtiene el compuesto (1*R*,4*S*)-HONL. Se ha llevado a cabo la síntesis de los dos posibles enantiómeros de los precursores HONL1 y HONL3, con el fin de analizar el comportamiento enantioselectivo de la especie metálica preparada en aquellos estudios de reactividad en los que se ha requerido.

En los espectros de RMN-¹H obtenidos para estos compuestos, destaca principalmente la señal de los átomos de hidrógeno del doble enlace terminal (C_{sp}²H₂), que son diastereotópicos y por tanto muestran resonancias diferentes. El análisis de estas

señales aporta información relevante, pues aparecen en una zona limpia del espectro y en presencia de un centro metálico se desplazan significativamente siendo la diferencia de frecuencias entre ellas considerablemente mayor con respecto al precursor de partida, lo cual permite determinar si tiene lugar la coordinación al centro metálico. En el caso de HONL1 en C_6D_6 existe una isocronía casual y ambas señales aparecen en el mismo desplazamiento. Estas moléculas poseen más átomos de hidrógeno diastereotópicos como son los hidrógenos del ciclohexano (Figura 1.3).

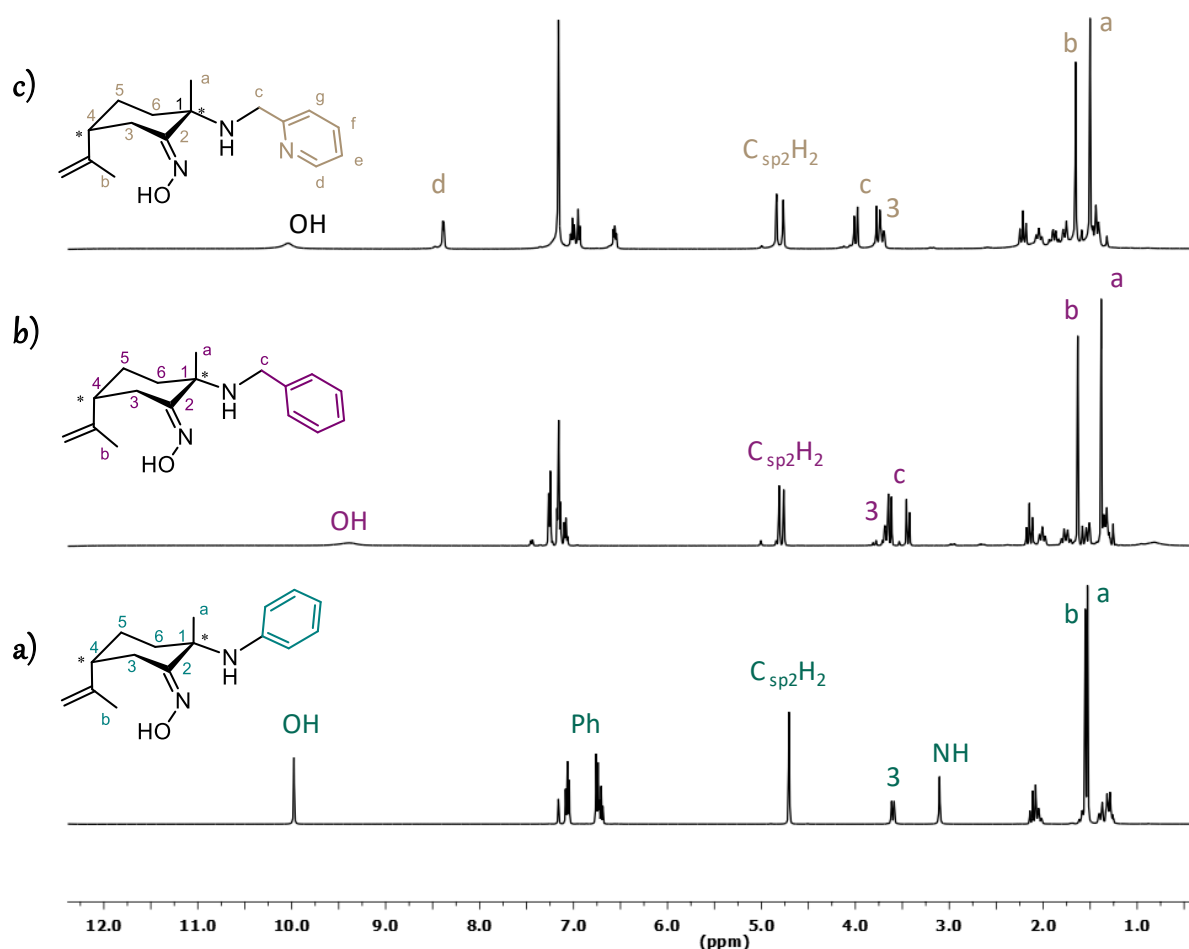
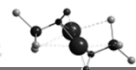


Figura 1.3. Espectro de RMN- 1H (298K, C_6D_6) de: a) (1*S*,4*R*)-HONL1, b) (1*S*,4*R*)-HONL2 y c) (1*S*,4*R*)-HONL3.

En los tres casos se lograron aislar monocristales, sin embargo, sólo los obtenidos para el compuesto con el grupo piridina (HONL3), resultaron aptos para su estudio por difracción de Rayos X. Este compuesto cristaliza en un sistema monoclinico en el grupo



espacial quiral $P2_1$. La figura 1.4 muestra la estructura en estado sólido. La orientación del grupo piridina depende de la disposición del grupo amina. En la unidad asimétrica del cristal aparecen dos moléculas (Figura 1.4a), y en cada una de ellas el átomo de nitrógeno del grupo amina presenta diferente disposición. Así, si atendemos a las estructuras de la figura 1.4b y c, se observa que para la misma situación del ciclohexano, los fragmentos picolina muestran una orientación opuesta.

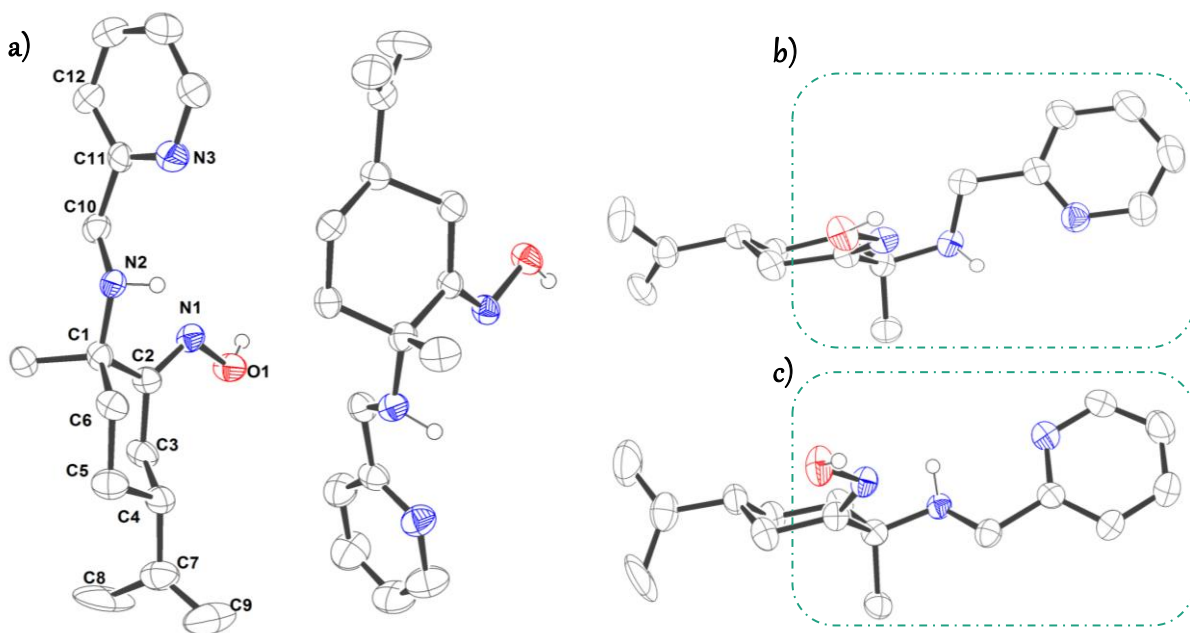


Figura 1.4. Diagrama ORTEP de la estructura en estado sólido de HONL3.

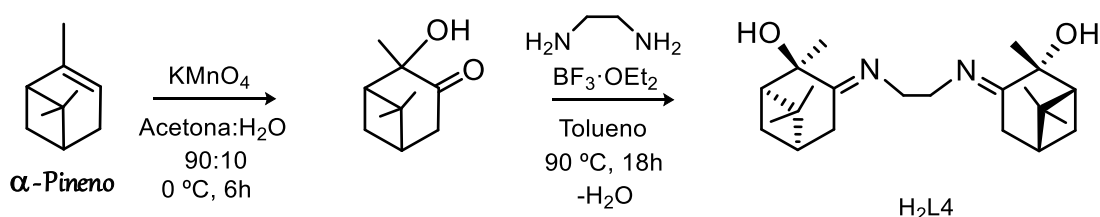
Tabla 1.1. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de HONL3.

N1-O1	1,413(5)	O1-N1-C2	112,0(4)
N1-C2	1,285(6)	N1-C2-C1	117,9(4)
N2-C1	1,472(6)	C2-C1-N2	114,8(4)
N2-C10	1,462(6)	N2-C10-C11	110,4(4)
C7-C9	1,360(10)	C10-C11-N3	116,7(4)

Las distancias y ángulos de enlace, que se recogen en la tabla 1.1, se encuentran dentro del intervalo típico para este tipo de enlaces.⁷ La distancia entre los átomos de

carbono C7 y C9 se corresponde con la esperada para un doble enlace, de la misma manera que la distancia N1=C2.⁸

Por otro lado, para llevar a cabo la síntesis de H₂L4, se empleó α -pineno como producto de partida (Esquema 1.2). La oxidación de dicha molécula con KMnO₄, da lugar a un derivado cetol, el cual se hace reaccionar a 90 °C con etilendiamina en presencia de 0,6 equivalentes de trifluoruro de boro utilizando tolueno como disolvente. La reacción se realiza en presencia de tamiz molecular con el objetivo de eliminar del medio de reacción el agua que se forma tras la condensación entre el grupo alcohol y amino. El compuesto H₂L4 fue purificado por cristalización en EtOH tras la adición de H₂O, con un rendimiento final del 11%.



Esquema 1.2. Síntesis de H₂L4, derivado de pineno.

De la misma manera que en el caso anterior, esta ruta sintética también es estereoespecífica, de forma que se obtiene la especie (1*R*,2*R*,5*R*)-enantioméricamente pura.

En el espectro de RMN-¹H obtenido para H₂L4, y recogido en la figura 1.5, aparecen las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno de los tres grupos metilo y las señales propias del ciclo terpénico. A campo más bajo se observa la señal correspondiente al grupo metileno adyacente a la imina, que es sin duda la señal más destacable, pues es la que más información aporta junto con los grupos metilo para determinar si el ligando se ha coordinado a un centro metálico. También se puede observar la resonancia del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo a 3,25 ppm.

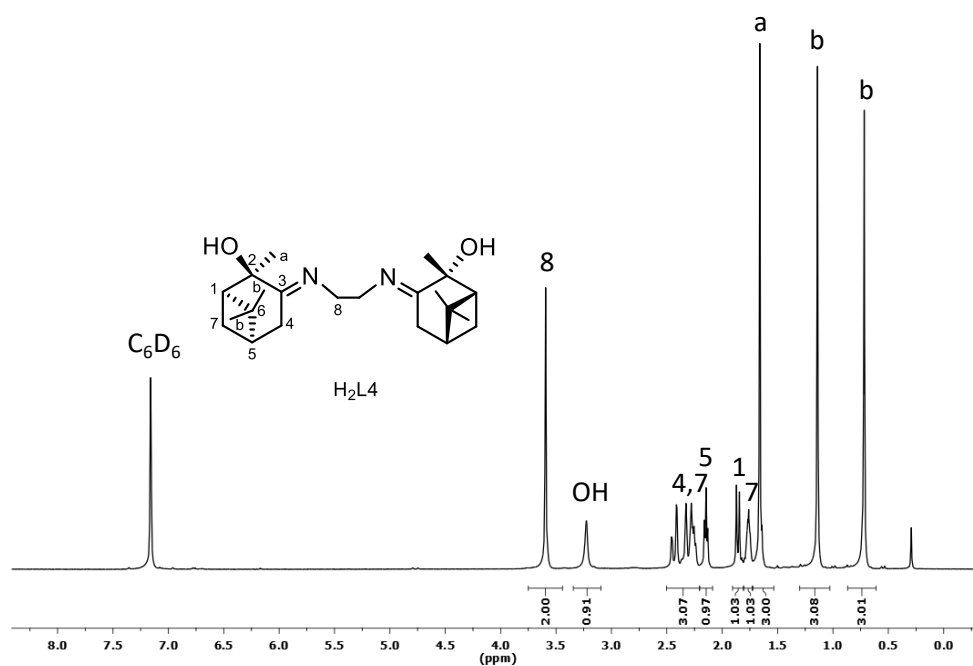
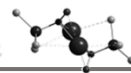


Figura 1.5. Espectro de RMN- 1H (298K, C_6D_6) del precursor de ligando H_2L4 derivado de pineno.

Los datos espectroscópicos de RMN en $CDCl_3$, para los compuestos HONL1, HONL2, HONL3 y H_2L4 coinciden exactamente con los descritos con anterioridad.^{5,9,10} No obstante, nuestros estudios han completado la caracterización de dichos derivados con los espectros RMN- 1H en C_6D_6 y $DMSO-d_6$ (parte experimental), así como la caracterización en estado sólido con la estructura cristalina del compuesto HONL3 (Figura 1.4).

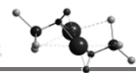
1.3. COMPUESTOS HOMOMETÁLICOS DEL GRUPO 1.

La Química Organometálica de metales alcalinos comienza con los estudios iniciales de Schlenk, quien en 1914, sintetizó los primeros derivados alquilo y arilo de litio.^{11,12} En la década de los 80, el desarrollo de técnicas de determinación estructural, como el uso de difracción de Rayos X a baja temperatura, permitió mejorar significativamente el estudio estructural en estado sólido de estos complejos, dando comienzo a un resurgir en el interés por este tipo de derivados. Estos estudios mostraron la tendencia de dichos compuestos a formar estructuras complejas de elevada nuclearidad en estado sólido. Por otro lado, el desarrollo de técnicas de caracterización en disolución permitió observar que el fenómeno de agregación también se podía mantener en estas condiciones, lo que ejerce una influencia decisiva, en la reactividad mostrada por estos compuestos.¹³

El comportamiento químico y la reactividad de los compuestos de metales alcalinos están claramente influenciados por la variación en el tamaño de los átomos. Al bajar en el grupo, aumenta el radio iónico de los elementos; Li^+ (0,69 Å), Na^+ (0,97 Å), K^+ (1,33 Å), Rb^+ (1,47 Å) y Cs^+ (1,67 Å). Según se desciende en el grupo, los orbitales se vuelven más difusos, disminuye el carácter covalente de los enlaces y aumenta la reactividad de los compuestos, debido a que la polaridad del enlace M-Ligando es mayor.¹⁴⁻¹⁶ Así, los compuestos de potasio, rubidio y cesio presentan entornos de coordinación similares y una química análoga entre ellos, y diferente a los correspondientes derivados de litio. Por su parte, los compuestos de sodio muestran un comportamiento químico intermedio, más parecido al de litio.

La elevada reactividad y la dificultad en el manejo y la caracterización de los derivados de tipo MR que contienen los metales más pesados del grupo 1, explican el menor número de compuestos caracterizados de potasio, rubidio y cesio con respecto a los compuestos de sodio y sobre todo de litio.

Los derivados organometálicos de los metales alcalinos muestran una reactividad eficaz como bases y nucleófilos,¹⁷ aunque estas especies presentan algunas desventajas en su utilización derivadas de su inestabilidad, pues requieren atmósfera inerte y en



ocasiones temperaturas bajas para evitar su descomposición. Asimismo, la reactividad de estos compuestos puede verse condicionada, con la tendencia que presentan a formar agregados en el medio de reacción.¹⁸⁻²⁰ En este sentido, el tamaño y la denticidad del ligando es crucial en relación al grado de asociación y a la estabilidad del compuesto final sintetizado. El uso de ligandos voluminosos y polidentados puede facilitar la formación de compuestos de menor nuclearidad que presenten una reactividad más controlada. Un ejemplo de este tipo de ligandos son los éteres corona o compuestos N-dadores como TMDEA [*N,N,N',N'*-tetrametiletilen-1,2-diamina].

Como ya se ha comentado, los compuestos de metales de los grupos principales, especialmente los derivados metálicos del grupo 1 presentan una clara tendencia a formar estructuras polinucleares. Asimismo, se ha podido comprobar que en numerosas ocasiones en disolución muestran una estructura que no coincide con la caracterizada en estado sólido.²¹ Teniendo en cuenta que la mayoría de las reacciones se dan en fase homogénea, es fundamental conocer la estructura de una especie en disolución para comprender mejor su comportamiento y por consiguiente su reactividad. Por todo ello, en los últimos veinte años, se ha producido un enorme desarrollo de las técnicas de caracterización estructural en disolución, fundamentalmente las basadas en espectroscopía de RMN. El experimento de RMN de difusión DOSY (de sus siglas en inglés “*Diffusion-Ordered Spectroscopy*”) se ha convertido en una herramienta fundamental tanto en Química Organometálica,²² para conocer la estructura de los compuestos, como en Química Supramolecular,²³ donde se emplea para conocer el grado de aglomeración debido a interacciones de tipo no covalente. A través de esta técnica se ha logrado determinar el tamaño, la nuclearidad, el estado de agregación o la interacción de diversas especies.

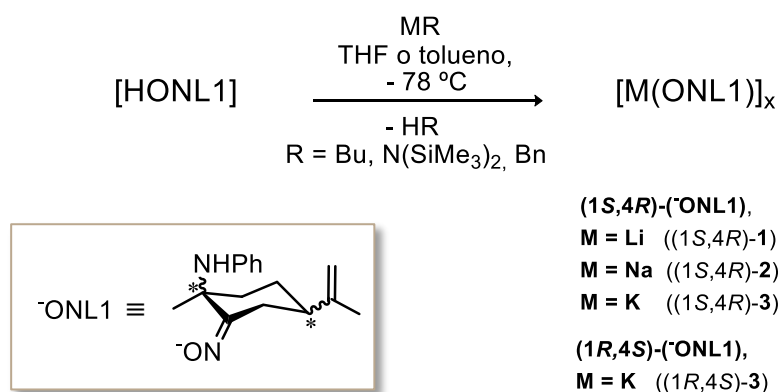
Así pues, con el fin de determinar cuantitativamente el estado de agregación de un compuesto empleando experimentos de difusión DOSY, se pueden aplicar diferentes métodos de análisis, entre los que destacan los denominados de “patrón interno”²⁴ y de “patrón externo”.²⁵ El método de patrón interno utiliza diferentes moléculas estándar junto con el compuesto cuya masa molecular se desea conocer (muestra problema). Esta estrategia fue desarrollada por Williard y ha sido ampliamente utilizada para determinar la nuclearidad de diferentes especies heterometálicas.^{21,26,27} La metodología de patrón

externo ha sido descrita en 2015 por Stalke,²⁵ consiste en la tabulación del valor del coeficiente de difusión de 16 determinadas moléculas patrón que podrán ser empleadas como referencias, permitiendo la normalización del valor del coeficiente de difusión de la muestra problema, finalmente empleando las ecuaciones descritas en este método se calcula el valor de la masa molecular. Como ventajas respecto al método anterior es que, presenta errores menores y no requiere más de una molécula patrón e incluso puede emplearse el propio disolvente como molécula de referencia. Además, al tratarse de valores normalizados se disminuye el efecto que pueda ejercer el cambio de viscosidad, de concentración o de temperatura en la muestra, e incluso el cambio de equipo de RMN. Utilizando este método se ha podido estudiar la nuclearidad de diferentes compuestos organolitados así como su tendencia a formar agregados.^{28,29}

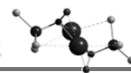
A lo largo del desarrollo de este apartado se empleará el término *agregación* para definir una aglomeración de diferentes moléculas unidas entre sí a través de interacciones débiles. Mientras que el término *nuclearidad* se utilizará para determinar el número de centros metálicos que presenta una especie.

1.3.1. Síntesis y caracterización de $[M(ONL1)]_x$ ($M = Li, Na, K$) (1-3):

La reacción del compuesto HONL1 con un derivado alquilo o amido de litio, sodio o potasio en tolueno o THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, permite la obtención de los complejos $[Li(ONL1)]$ (**1**), $[Na(ONL1)]$ (**2**) y $[K(ONL1)]$ (**3**), a través de un proceso de desprotonación, tal y como se representa en el esquema 1.3.



Esquema 1.3. Síntesis de los derivados homometálicos 1-3.



En la preparación del compuesto (1*S*,4*R*)-**1** se utilizaron LiⁿBu y Li[N(SiMe₃)₂] como agentes metalantes, observándose que la reacción es mucho más controlada con el último reactivo de litio. Para lograr aislar el compuesto **1** empleando LiⁿBu se requiere realizar la síntesis en THF, puesto que en tolueno se forman mezclas, probablemente debido a la agregación del reactivo litiado de partida. Para la síntesis de los complejos (1*S*,4*R*)-**2** y (1*S*,4*R*)-**3** se usaron como precursores metálicos NaBn y KBn respectivamente. En el caso del derivado de potasio, se han preparado ambos enantiómeros del compuesto, (1*S*,4*R*)-**3** y (1*R*,4*S*)-**3**.

Los compuestos **1**, **2** y **3** se aislaron en forma de sólidos blancos con rendimientos en torno al 80 % y fueron caracterizados en disolución por resonancia magnética nuclear de RMN-¹H y RMN-¹³C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ¹H-¹³C, HMBC ¹H-¹⁵N y DOSY. Para la caracterización en estado sólido, se lograron aislar monocristales de los compuestos **2** y **3**, pero no presentaban la calidad suficiente para permitir su resolución, por lo que únicamente se pudieron caracterizar mediante análisis elemental.

Los espectros de RMN-¹H de los tres compuestos presentan un mismo patrón de señales. En disolventes coordinantes, como DMSO-*d*₆, los tres compuestos muestran señales definidas. Por el contrario, en disolventes poco coordinantes, como C₆D₆, se observan señales anchas. Este comportamiento se puede deber a que los procesos de agregación-desagregación no se ven impedidos en disolventes poco coordinantes. Estos procesos pueden conducir a la existencia de una mezcla de especies con distinto grado de aglomeración en equilibrio y en consecuencia a un espectro con señales más anchas. Esta tendencia es más acusada a medida que disminuye el tamaño del metal, de modo que el compuesto de litio **1** presenta resonancias menos definidas que el compuesto de potasio **3**. Esta diferencia puede atribuirse a que, al aumentar la esfera de coordinación del metal, éste podría interactuar más fácilmente con el anillo aromático del disolvente, de modo que favorecería la ruptura de los agregados o estabilizaría agregados de menor tamaño. La figura 1.6 recoge los espectros RMN-¹H de los compuestos (1*S*,4*R*)-**1**, (1*S*,4*R*)-**2** y (1*S*,4*R*)-**3** en C₆D₆.

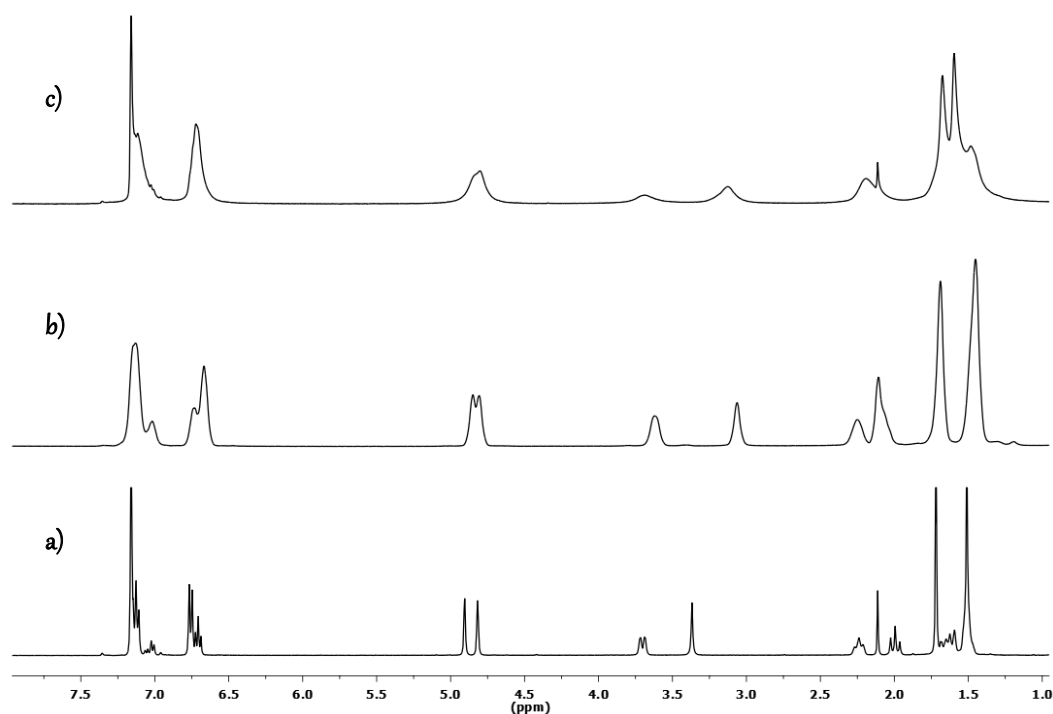
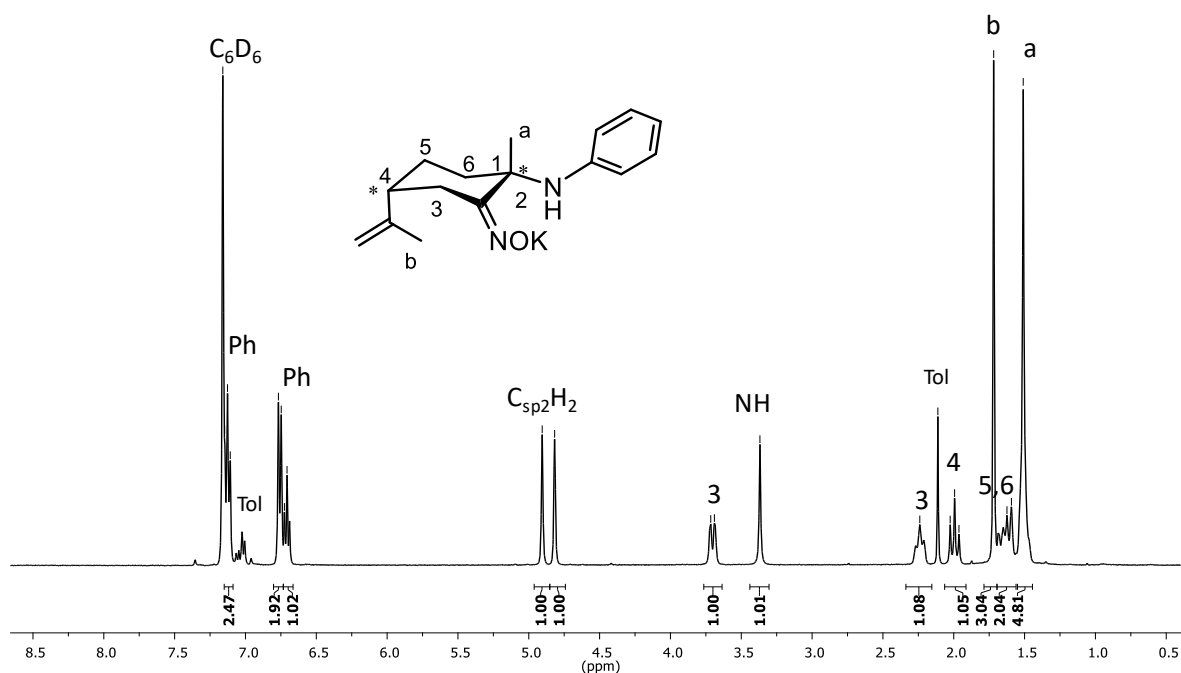
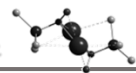


Figura 1.6. Espectro de RMN-1H (298K, C₆D₆) de los compuestos: a) (1*S*,4*R*)-[K(ONL1)]_x (**3**), b) (1*S*,4*R*)-[Na(ONL1)]_x (**2**) y c) (1*S*,4*R*)-[Li(ONL1)]_x (**1**). Todos ellos en una concentración aproximada de 130 mM.

Dada la definición de las señales en el espectro del compuesto **3**, respecto a sus análogos, se puede utilizar para realizar la asignación de las señales. La resonancia del protón correspondiente al grupo OH del fragmento oxima desaparece y la señal del doble enlace terminal del fragmento limoneno (C_{sp}²H₂) cambia significativamente de un singlete aparente en el precursor del ligando (Figura 1.3a) a dos señales a frecuencias diferentes (Figura 1.7). Estos efectos corroboran que ha tenido lugar la formación del complejo por coordinación del ligando oximato al centro metálico.



1.7. Espectro de RMN-¹H (298K, C₆D₆) de (1S,4R)-[K(ONL1)]_x (**3**).

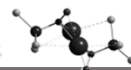
A la vista de estos resultados obtenidos en los espectros de RMN-¹H en C₆D₆ y DMSO-*d*₆ se decidió estudiar el efecto del metal y del disolvente en la nuclearidad de las especies generadas, mediante experimentos de difusión DOSY-2D, utilizando como patrón interno el compuesto [Si(SiMe₃)₄] (T⁺TMS). Para ello, se eligieron los compuestos **2** y **3** como ejemplos representativos. Se prepararon tres muestras diluidas (15 mM), para minimizar los efectos de agregación, en C₆D₆ con T⁺TMS como patrón estándar, añadiendo a una de las muestras que contiene al compuesto **2**, dos equivalentes de DMSO para determinar el efecto del disolvente. Se realizaron diferentes experimentos ajustando en cada caso el gradiente de difusión para cada molécula. Los valores del coeficiente de difusión obtenidos se trataron siguiendo el método descrito por Stalke,²⁵ obteniendo así un valor de masa molecular aproximado (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Datos de coeficiente de difusión y Mm de los complejos **2**, **2·dmsso** y **3**.

	D [m ² s ⁻¹]	D _{Ttms} [m ² s ⁻¹]	Mm _{teó.} [g mol ⁻¹]	Mm _{det} [g mol ⁻¹]	ΔMm [%]
2	6,541·10 ⁻¹⁰	9,853·10 ⁻¹⁰	576,6	531,5	7,8
2·dmsso	8,144·10 ⁻¹⁰	9,755·10 ⁻¹⁰	358,5	371	3,5
3	4,236·10 ⁻¹⁰	1,050·10 ⁻⁹	1185,5	1125	5,4

Los valores obtenidos para los ensayos del compuesto **2** y **2·dmsso** son significativamente diferentes, lo cual nos indica un cambio en la estructura del compuesto debido a la presencia de DMSO. En el primer caso, se obtiene una masa molecular aproximada de 531,5 g/mol que se ajusta a una especie dinuclear [Na(ONL1)]₂ (576,6 g/mol) con un error absoluto del 7,8 %. El valor de masa molecular obtenido para **2·dmsso** se ajusta con un error del 3,5 % a una especie mononuclear con una molécula de DMSO coordinada, [Na(ONL1)]·(dmsso). En el caso del compuesto de potasio **3**, el valor del coeficiente de difusión obtenido también difiere con respecto al derivado de sodio **2**. La velocidad de difusión del compuesto **3** es menor que la observada para **2** y este resultado determina que la nuclearidad para el compuesto **3** es mayor. El valor de masa molecular encontrada para el compuesto **3** es aproximadamente de 1.125 g/mol, equivalente a la especie tetranuclear [K(ONL1)]₄ (1.185,5 g/mol) con un error del 5,4 %. Por tanto, podemos confirmar que la nuclearidad de las especies generadas en disolución es dependiente de la naturaleza del disolvente y de la naturaleza del metal, proponiendo una estructura dinuclear para el compuesto **2** y tetranuclear para **3**.

En este sentido, se ha descrito el derivado de potasio con ligandos hidroxilamino [K{ON(CH₂C₆H₅)₂}]₆(thf)₄, que posee una disposición tipo cubano (Figura 1.8). En este derivado hidroxilamino el ligando muestra una coordinación asimétrica muy inusual donde los átomos de nitrógeno de dos ligandos diferentes se enlazan a un mismo átomo de potasio, quedando así dos entornos de coordinación distintos para los centros metálicos.³⁰ Dado que este ligando presenta un fragmento -NO, por similitud proponemos para el compuesto **3** una estructura análoga, como se muestra en la figura 1.8b. En el capítulo 2 se discutirá la estructura cristalina del compuesto heterometálico



formado por la reacción entre el compuesto **3** y $(\text{AlMe}_3)_2$ cuyo análisis apoya esta propuesta para la estructura del derivado **3**.

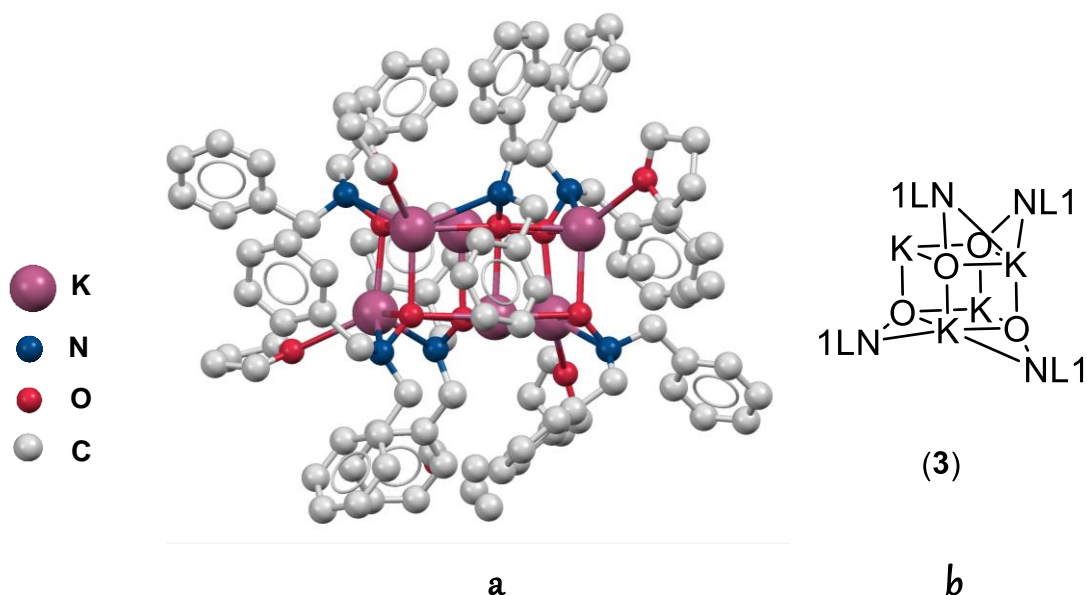
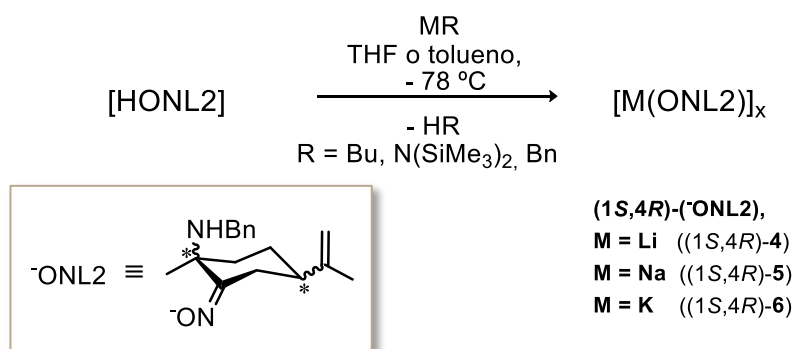


Figura 1.8. a) Estructura del compuesto de potasio con ligandos hidroxilamino $[\text{K}\{\text{ON}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2\}]_6(\text{thf})_4^{30}$, b) Estructura propuesta para el compuesto homometálico de potasio **3**.

1.3.2 Síntesis y caracterización de $[\text{M}(\text{ONL}2)]_x$ ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) (**4-6**):

La síntesis de los compuestos **4**, **5** y **6** se realizó siguiendo la reacción mostrada en el esquema 1.10. El fundamento es la reacción de desprotonación de HONL2 por tratamiento con un derivado del metal alcalino. Los precursores metálicos empleados fueron Li^nBu , NaBn y KBn .



Esquema 1.4. Síntesis de los derivados homometálicos **4-6**.

Igual que para el compuesto **1**, la formación del compuesto de litio **4** se llevó a cabo en THF. Estos compuestos se aislaron en forma de sólidos de color blanco con excelentes rendimientos, en torno al 95% y fueron caracterizados en disolución por resonancia magnética nuclear de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C y HMBC ^1H - ^{15}N . En estado sólido fueron caracterizados por análisis elemental.

El comportamiento en disolución de estos derivados es análogo al descrito para los compuestos **1-3**. De la misma manera que en los compuestos anteriores, en los espectros RMN- ^1H de **4-6** registrados en DMSO-*d*₆ aparecen señales más definidas que en C₆D₆, donde tienen lugar procesos de agregación. Por ello, la caracterización en disolución se llevó a cabo en el disolvente de naturaleza coordinante. La figura 1.9 muestra los espectros de RMN- ^1H obtenidos en DMSO-*d*₆. Se observa la ausencia de la señal del átomo de hidrógeno del grupo oxima, que aparece en el correspondiente espectro del precursor (Figura 1.3b), lo que nos confirma la coordinación al centro metálico y la formación de los nuevos complejos.

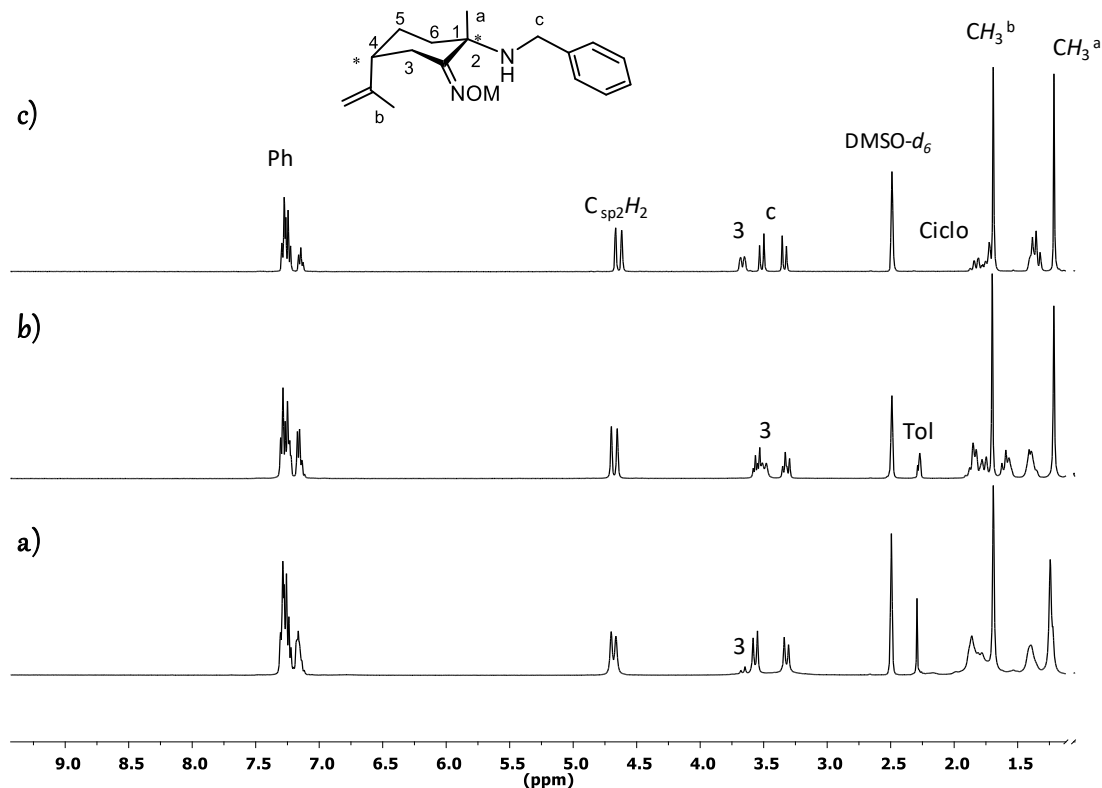
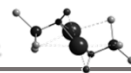


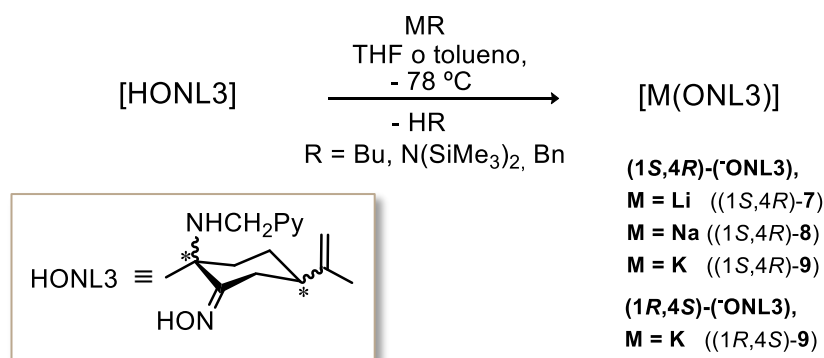
Figura 1.9. Espectros de RMN- ^1H (298K, DMSO-*d*₆) de los compuestos: a) (1*S*,4*R*)-[Li(ONL2)]_x (**4**), b) (1*S*,4*R*)-[Na(ONL2)]_x (**5**) y c) (1*S*,4*R*)-[K(ONL2)]_x (**6**).



Se ha podido observar que los compuestos **4-6** en DMSO- d_6 sufren procesos de intercambio H/D. Así pues, en los espectros obtenidos en este disolvente se puede apreciar la desaparición de las resonancias atribuidas al grupo amina y a uno de los protones diastereotópicos del carbono en posición 3 del ligando. La deuteración del grupo amina ocurre de manera inmediata, de modo que en ninguno de los espectros de los compuestos **4-6** se observa la resonancia para este grupo. La velocidad del intercambio H/D en el protón enlazado al carbono adyacente al grupo oximato (nº 3 en la figura 1.9) depende en gran medida del tamaño del centro metálico, observándose que a medida que disminuye el tamaño del metal aumenta la velocidad del proceso de deuteración. De esta manera, a tiempo cero en el caso del derivado de litio **4**, para este protón diastereotópico, se observa una señal de menor intensidad a la esperada que al cabo de pocos minutos desaparece por completo. Para los derivados de sodio **5** y potasio **6** la deuteración de este protón transcurre a menores velocidades y esta resonancia se mantiene observable durante tiempos más prolongados (Figura 1.9). Conviene destacar que este mismo proceso de intercambio H/D también se observa para los compuestos **1-3** y **7-9** cuando se encuentran disueltos en DMSO- d_6 .

1.3.3 Síntesis y caracterización de $[M(ONL3)]_x$ ($M = \text{Li, Na, K}$) (**7-9**):

En la síntesis de los compuestos **7**, **8** y **9**, se siguió la metodología descrita en la reacción que se recoge en el esquema 1.5, basada en el proceso de desprotonación de HONL3, de una forma análoga a las reacciones descritas en la síntesis de los complejos **1-6**. Los precursores metálicos empleados fueron de nuevo Li^nBu , NaBn y KBn .



Esquema 1.5. Síntesis de los derivados homometálicos de litio **7-9**.

Los complejos se aislaron en forma de sólidos de color ocre con rendimientos elevados en torno al 90% y fueron caracterizadas en disolución por resonancia magnética nuclear de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N y DOSY. En estado sólido fueron caracterizados por análisis elemental. En el caso del compuesto de potasio **9** se obtuvieron monocristales que no resultaron ser de buena calidad para la obtención de su estructura en estado sólido.

Como sucede en los casos anteriores, los espectros de RMN- ^1H muestran señales anchas en C_6D_6 , lo que indica que probablemente en esta nueva familia de compuestos también tiene lugar procesos de agregación en este disolvente.

Hasta ahora se ha observado que los compuestos preparados y descritos en los dos apartados anteriores exhiben un comportamiento de agregación en disolución que depende del metal y del disolvente. Resulta también interesante comprobar si este efecto, además, depende de la temperatura y de la concentración. Para analizar este efecto se realizaron dos tipos de experimentos independientes. Inicialmente se llevaron a cabo espectros de RMN- ^1H a temperatura variable y posteriormente experimentos de difusión DOSY a diferentes concentraciones. A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos para el compuesto **9**, que se eligió como ejemplo representativo del conjunto de compuestos preparados (**1-9**)

En el experimento a temperatura variable se observó un ligero desplazamiento de algunas señales, además de un claro ensanchamiento a medida que disminuye la temperatura. Teniendo en cuenta el comportamiento de estos compuestos en C_6D_6 y DMSO-*d*₆ y que las señales comienzan a ensancharse en el inicio del experimento (-10°C), proponemos que la pérdida de definición de las señales se debe a equilibrios de agregación y desagregación dependientes de la temperatura. Sin embargo, este efecto exigiría un estudio más detallado ya que hay que tener en cuenta también la pérdida de homogeneidad al bajar.

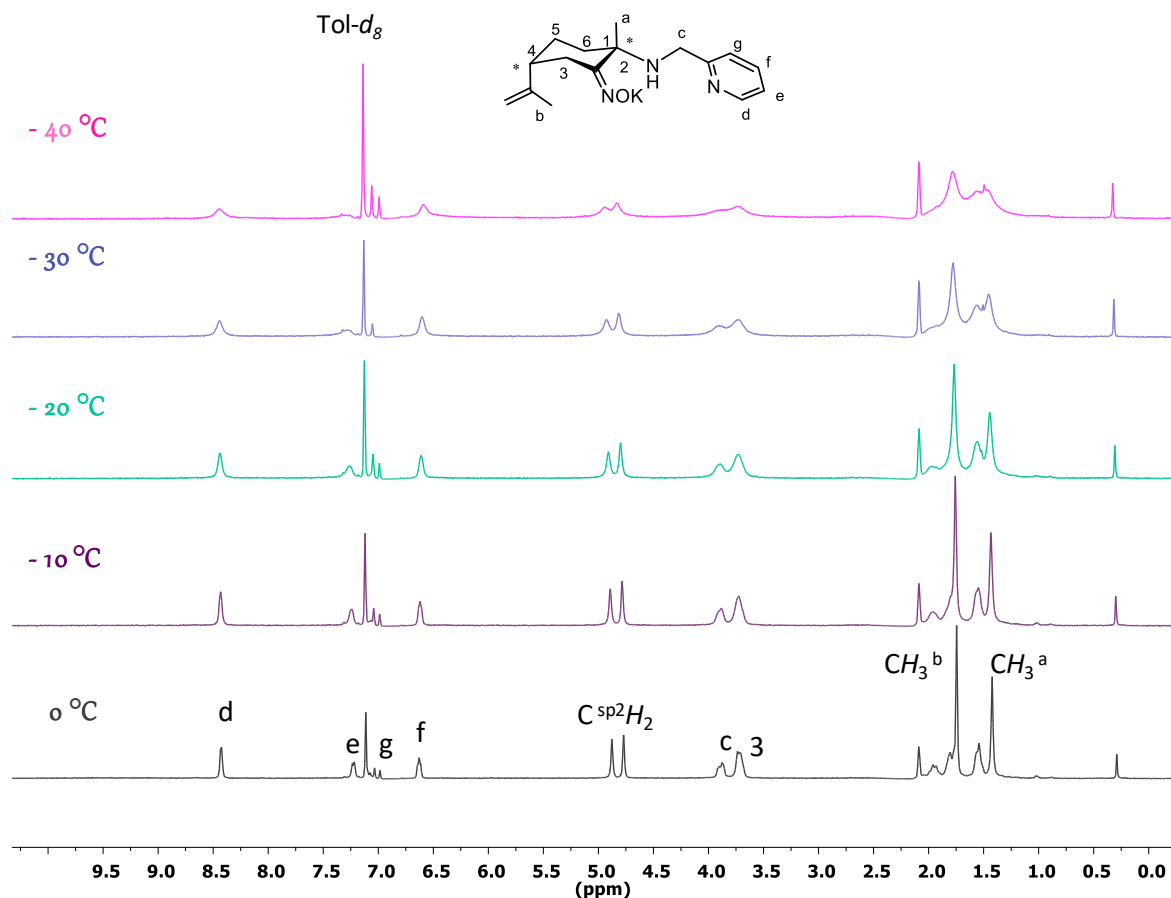
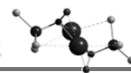


Figura 1.10. Espectros de RMN- ^1H (tol- d_8) a temperatura variable de **9**.

En cuanto al segundo ensayo, se realizaron las medidas de difusión con dos muestras del compuesto **9** a diferentes concentraciones, 128 mM y 5 mM, sin la presencia de patrón de referencia para evitar la existencia de posibles interacciones entre éste y la especie estudiada que pueda afectar a la agregación o desagregación de las moléculas del compuesto. El valor del coeficiente de difusión obtenido para la muestra más concentrada es claramente inferior, $3,73 \times 10^{-10}$, al de la muestra diluida, $5,06 \times 10^{-10}$, lo cual indica que a medida que aumenta la concentración disminuye el valor del coeficiente de difusión (ver anexo). Esto solo puede atribuirse a procesos de agregación que generan aglomerados con un mayor radio hidrodinámico y que en consecuencia presentan una menor velocidad de difusión.

Los resultados de estos ensayos nos permiten plantear que, el comportamiento de agregación que exhiben estos compuestos depende de la temperatura y de la concentración de la muestra.

A diferencia de los compuestos **1-6**, los nuevos derivados **7-9** presentan un punto de anclaje adicional en la estructura del ligando, que viene dado por el grupo piridina. La participación de este grupo en la estabilización de los compuestos **7-9** mediante la coordinación del átomo de nitrógeno piridínico puede dar lugar a diferencias estructurales, particularmente en la nuclearidad de los derivados finales. Para comprobar esta propuesta se estudió el compuesto **9** mediante experimentos de difusión DOSY y los valores obtenidos se compararon con el derivado de potasio que contiene el ligando análogo, pero con el sustituyente fenilo **3** y se recogen en la tabla 1.3.²⁵

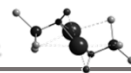
Tabla 1. 3. Datos de coeficiente de diffusion y Mm de los complejos **3** y **9**.

	D [m ² s ⁻¹]	D _{TPhN} [m ² s ⁻¹]	Mm _{teó.} [g mol ⁻¹]	Mm _{det} [g mol ⁻¹]	ΔMm [%]
9	3,987·10 ⁻¹⁰	4,529·10 ⁻¹⁰	622,28	617,33	0,8
3	4,236·10 ⁻¹⁰	1,050·10 ⁻⁹	1185,5	1125	5,4

El análisis de los datos permite concluir que el compuesto **9** presenta una masa molecular de 617,33 g/mol, correspondiente a una estructura dinuclear [KOLN3]₂ (622,28 g/mol) con un error absoluto de 0,8 %. Este resultado difiere con lo observado para el complejo **3**, que a la misma concentración presenta una estructura tetranuclear [KOLN1]₄. Así pues, este experimento permite concluir que la presencia del grupo piridina en el ligando (-ONL3) proporciona un punto de coordinación adicional, el cual influye en la disposición estructural del compuesto final formado, dando lugar a especies de menor nuclearidad.

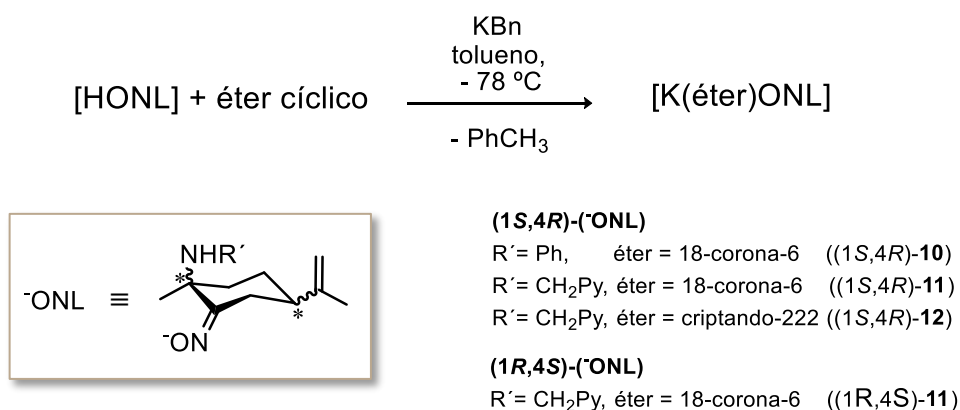
1.3.4 Síntesis y caracterización de los derivados [K(18-corona-6)(ONL1)]_x, [K(18-corona-6)(ONL3)]_x y [K(criptando-222)(ONL3)]_x (10-12):

Como ya hemos indicado con anterioridad, uno de los objetivos que pretendemos conseguir en nuestros estudios es la utilización de los complejos que hemos preparado como iniciadores en procesos de polimerización de ésteres cíclicos. Estas reacciones se llevan a cabo en disolución y es muy importante disponer en este



medio de complejos de nuclearidad simple y bien conocida. Por ello, se decidió intentar la coordinación de éteres corona a los complejos de potasio descritos anteriormente, con el fin de saturar la esfera de coordinación del átomo metálico y reducir el estado de agregación observado en disolución.

Para lograr la preparación de los nuevos derivados, sobre una suspensión de KBn en tolueno y a baja temperatura, se adicionó una disolución con una mezcla del precursor del ligando y del éter cíclico correspondiente (18-corona-6 o criptando-[222]) en relación 1:1. De esta forma, se aislaron los complejos $[K(18\text{-corona-6})(ONL1)]_x$ (**10**), $[K(18\text{-corona-6})(ONL3)]_x$ (**11**) y $[K(\text{criptando-222})(ONL3)]_x$ (**12**) (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Síntesis de los derivados **10-12**.

El compuesto **10** se obtuvo como un sólido de color marrón con un rendimiento del 85%. Los derivados **11** y **12** se aislaron en forma de aceites de color marrón con un rendimiento del 76% y el 82% respectivamente. Estos compuestos fueron caracterizados en disolución por resonancia magnética nuclear de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed* y HMBC ^1H - ^{13}C y en estado sólido por análisis elemental. Los espectros de RMN- ^1H muestran el mismo patrón de señales que para los correspondientes compuestos **3** y **9**, apareciendo una señal a 3,33 ppm correspondiente a los protones del éter cíclico cuando se emplea 18-corona-6 y a 3,62 y 3,53 ppm en el espectro del compuesto **12** correspondiente a los átomos de hidrógeno pertenecientes al fragmento criptando.

A la luz de estos datos espectroscópicos y teniendo en cuenta las estructuras de compuestos similares descritas en la bibliografía,^{15,46-50} se propone para los derivados

10-12 las estructuras que se muestran en la figura 1.11, donde el átomo de potasio satura su esfera de coordinación con los fragmentos cíclicos.

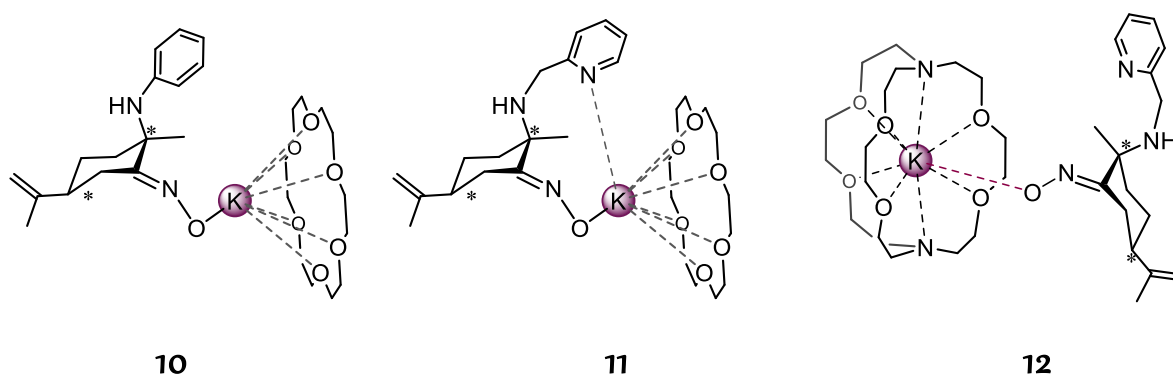


Figura 1.11. Estructuras propuestas para los compuestos **10-12**.

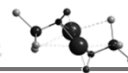
Se propone, además que en el compuesto **11** debe existir una interacción entre el centro metálico y el grupo piridina, a la vista de los resultados obtenidos en los estudios de polimerización que se discutirán más adelante.

Con el objetivo de determinar la nuclearidad en disolución de estos derivados se llevó a cabo, para el compuesto **11**, un experimento de difusión DOSY empleando tetrafenilnaftaleno (TPhN) como molécula de referencia a una concentración de 15 mM. En la tabla 1.4 se recogen los valores obtenidos en dicho experimento.

Tabla 1.4. Datos de coeficiente de difusión y Mm el compuesto **11**.

	D_{11}	D_{TPhN}	$Mm_{teó.}$	Mm_{det}	$ \Delta Mm $
	$[m^2 s^{-1}]$	$[m^2 s^{-1}]$	$[g mol^{-1}]$	$[g mol^{-1}]$	$[\%]$
11	$5,546 \cdot 10^{-10}$	$6,37 \cdot 10^{-10}$	588,8	628,6 ^a	6,7

Tras el tratamiento del valor obtenido para el coeficiente de difusión según la metodología descrita por Stalke,²⁵ se puede concluir que el compuesto **11** presenta una masa molecular aproximada de 628,6 g/mol correspondiente a una estructura mononuclear en disolución (588,8 g/mol) con un error absoluto del 6,7%. Así pues, este



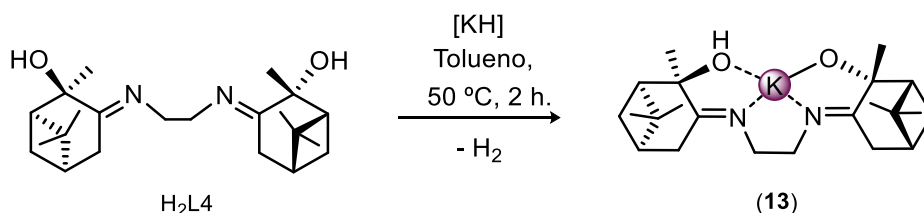
experimento corrobora que la estructura propuesta para el derivado **11**, que se recoge en la figura 1.11.

1.3.5. Síntesis y caracterización de $[K(HL4)]_x$ (**13**) y $[K_2(L4)]_x$ (**14**):

En el caso del precursor de ligando derivado de pineno, sólo se realizó la síntesis de los compuestos de potasio, dado a que sus análogos con litio y sodio ya han sido sintetizados previamente en nuestro grupo de investigación.³¹ Se emplearon hidruro de potasio KH y bistrimetilsililamida de potasio $K[N(SiMe_3)_2]$ como precursores metálicos, lográndose aislar los complejos mono y didesprotonadas $[K(HL4)]_x$ (**13**) y $[K_2(L4)]_x$ (**14**) respectivamente. De esta manera, se logra preparar selectivamente ambos compuestos controlando el grado de desprotonación de H_2L4 en función del precursor metálico empleado.

a. Reacción con KH.

Se hizo reaccionar el compuesto H_2L4 con tres equivalentes de KH en tolueno a 50 °C durante 2 horas (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Reacción de síntesis del compuesto **13**.

La mezcla de reacción se filtró y se conservó a -25 °C durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, el compuesto **13** precipitó en forma de sólido cristalino con un rendimiento del 71%. Este compuesto se caracterizó en disolución mediante experimentos de RMN- 1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC 1H - ^{13}C , HMBC 1H - ^{15}N y DOSY. En estado sólido fue posible su caracterización por difracción de Rayos X de monocristal.

El espectro de RMN- ^1H muestra un juego de señales para cada anillo terpénico además de seis señales correspondientes a los protones de seis grupos metilo no equivalentes (Figura 1.12). En base a este resultado, se puede concluir la formación de un complejo asimétrico, de modo que sólo uno de los grupos alcohol ha sido desprotonado presentando así una fórmula del tipo $[\text{K}(\text{HL4})]_x$.

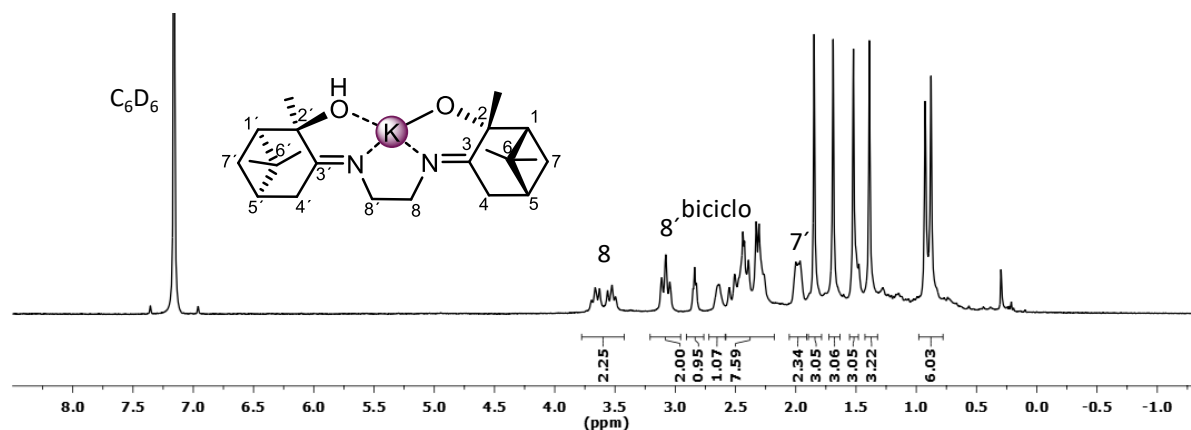
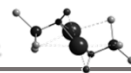


Figura 1.12. Espectro de RMN- ^1H (298K, C_6D_6) del compuesto $[\text{K}(\text{HL4})]_x$ (**13**).

Se realizó un experimento de difusión DOSY-2D para determinar la nuclearidad en disolución de este complejo, empleando fenilnaftaleno (PhN) como molécula patrón, en este caso se eligió esta molécula de referencia debido a que muestra resonancias en el espectro de RMN- ^1H en una región diferente a la que aparecen las señales del compuesto, lo cual permite el tratamiento de los datos obtenidos (Tabla 1.5). El análisis de los datos permite la asignación de masa molecular correspondiente a una especie octanuclear $[\text{KHL4}]_8$ con un error del 4%.

Tabla 1.5. Datos de coeficiente de difusión y Mm del complejo **13**.

	D_{13}	D_{PhN}	$M_{m\text{teó.}}$	$M_{m\text{det}}$	$ \Delta M_m $
	$[\text{m}^2 \text{s}^{-1}]$	$[\text{m}^2 \text{s}^{-1}]$	$[\text{g mol}^{-1}]$	$[\text{g mol}^{-1}]$	$[\%]$
13	$1,51 \cdot 10^{-10}$	$8,36 \cdot 10^{-10}$	3180,8	3311,4	4,1



Para este compuesto, fue posible obtener cristales de calidad suficiente para realizar el estudio de su estructura en estado sólido por difracción de Rayos X, la cual muestra la formación de un compuesto tetranuclear (Figura 1.13). Esta observación permite justificar el resultado encontrado en el estudio de difusión comentado anteriormente. Así pues, se propone que, en disolución se deben formar agregados de dos moléculas tetranucleares $[\text{KHL4}]_4$ observadas en estado sólido para generar especies octametálicas $[\text{KHL4}]_8$.

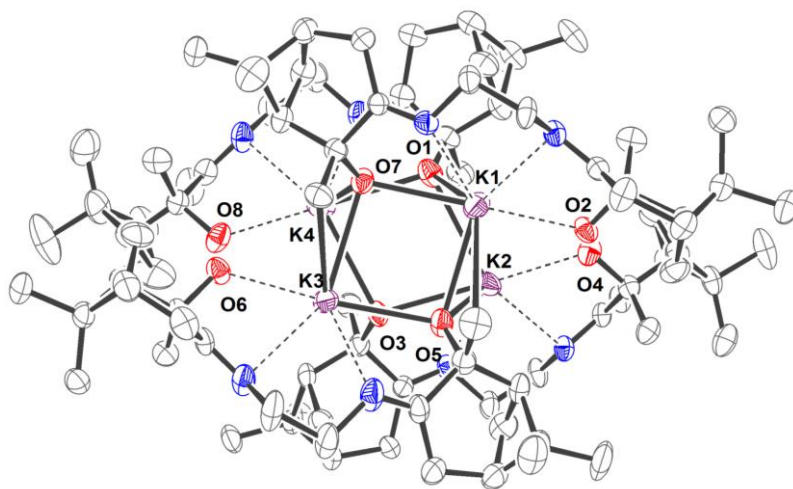


Figura 1.13. Diagrama de ORTEP de la estructura en estado sólido del compuesto **13**.

En la estructura cristalina del compuesto **13** hay un ligando por cada centro metálico. Así, tal y como se había determinado por resonancia magnética nuclear, sólo uno de los grupos OH del precursor del ligando ha sido desprotonado. Los dos átomos de oxígeno y los dos átomos de nitrógeno de un mismo ligando se enlazan al mismo metal adoptando una forma de abanico (Figura 1.14).

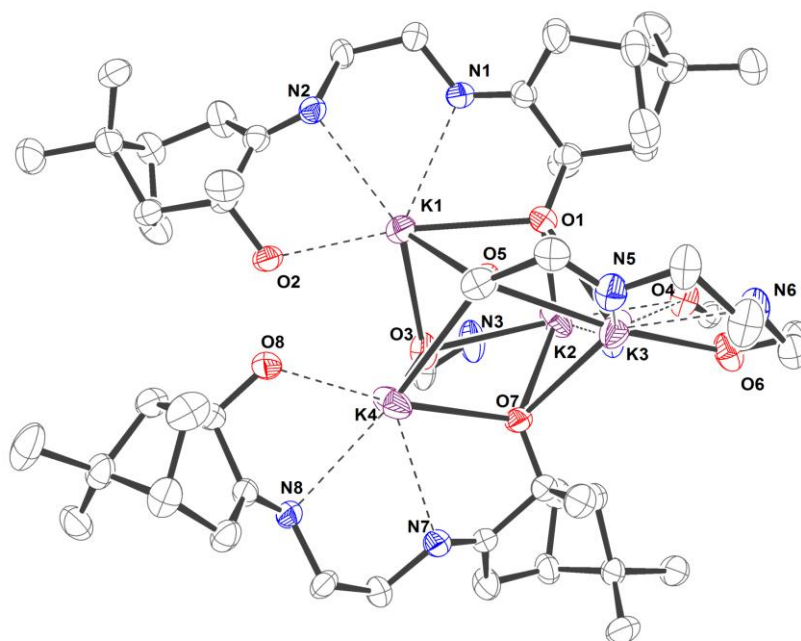
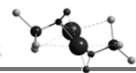


Figura 1.14. Estructura en estado sólido del compuesto **13**. Se han omitido átomos de carbono de los ligandos en el plano ecuatorial para ver con claridad la coordinación en forma quelato del ligando.

Los cuatro átomos de oxígeno de los grupos alcoxo (O1, O3, O5 y O7) y los cuatro centros metálicos conforman el núcleo central de la estructura. Estos átomos de oxígeno actúan de puente a tres átomos de potasio, presentando un entorno tetraédrico. Los átomos de potasio se encuentran hexacoordinados, con interacciones a tres átomos de átomos de oxígeno, y los dos átomos de nitrógeno y el grupo OH de un mismo ligando. Podría considerarse que se trata de un cubo distorsionado en el que una de las caras queda girada y ninguna cara presenta los vértices coplanares (Figura 1.15).

Las estructuras polinucleares metálicas pueden, generalmente, interpretarse a partir de poliedros centrales, estableciendo la relación poliedro-vértice, poliedro-arista o poliedro-cara. En el caso del compuesto **13**, la estructura también puede interpretarse como formada por un tetraedro central de átomos de potasio, encontrando una relación tetraedro-cara. Esto significa que una vez definido el tetraedro central de átomos de potasio, los ligandos aniónicos (grupos oxo) se colocan en el centro de las caras del tetraedro, de modo que cada átomo de oxígeno interacciona con los tres vértices de la cara (los átomos de potasio). De esta forma, se genera un tetraedro de átomos de potasio



y un tetraedro de átomos de oxígeno que se enlazan entre sí para formar un octaedro con los vértices alternados por átomos de potasio y átomos de oxígeno (Figura 1.15). En la tabla 1.6 se recogen los valores de las distancias de enlace y de los ángulos más relevantes.

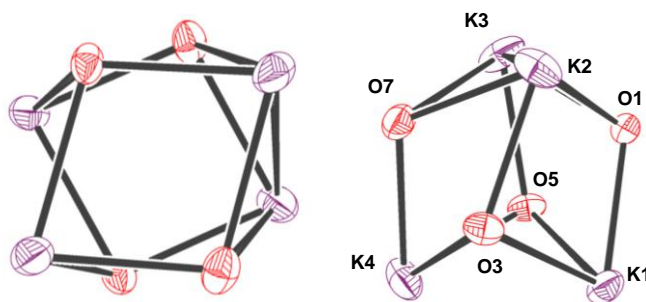


Figura 1.15. Diferentes vistas del núcleo central del compuesto **13**. Se han omitido los ligandos para mayor claridad.

Tabla 1.6. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo **13**.

K1-O1	2,749(4)	K2-O1	2,936(4)	K3-O1	2,717(4)	K4-O3	2,719(4)
K1-O3	2,916(4)	K2-O3	2,786(4)	K3-O5	2,798(4)	K4-O5	3,044(5)
K1-O5	2,707(4)	K2-O7	2,732(4)	K3-O7	2,948(4)	K4-O7	2,766(4)
K1···O2	2,636(4)	K2···O4	2,617(4)	K3···O6	2,607(5)	K4···O8	2,601(4)
K1···N1	2,848(5)	K2···N3	2,841(6)	K3···N5	2,845(5)	K4···N7	2,864(5)
K1···N2	2,873(4)	K2···N4	2,894(5)	K3···N6	2,910(6)	K4···N8	2,869(4)
O1-K1-O3	84,66(11)	O1-K2-O3	83,64(11)	O1-K3-O7	87,66(12)	O3-K4-O5	87,76(12)
O1-K1-O5	57,13(12)	O1-K2-O7	87,61(11)	O1-K3-O5	56,44(12)	O3-K4-O7	56,11(12)
O3-K1-O5	90,68(12)	O3-K2-O7	55,75(12)	O5-K3-O7	78,56(12)	O5-K4-O7	77,40(11)

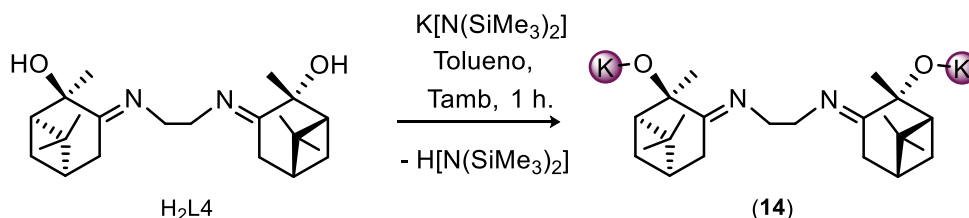
El análisis de los valores obtenidos, permite destacar que las distancias de enlace correspondientes al enlace dativo $K \cdots OH$ son más cortas [2,601(4)-2,636(4) Å] que las distancias K-O correspondiente a un enlace con el grupo aniónico oxo, que muestran un valor en el intervalo de 2,707(4)-3,044(5) Å. Este efecto se debe a la disponibilidad de este grupo oxo actuando puente a tres átomos de potasio. Los valores de los ángulos

alrededor de este oxígeno indican claramente una hibridación sp^3 con un entorno pseudotetraédrico. Por otro lado, los ángulos del cubo que se alejan del valor ideal de 90° en este tipo de estructuras cubano, evidencian la distorsión del núcleo.

Para conseguir preparar la especie doblemente desprotonada por reacción con KH se forzaron las condiciones de reacción modificando las tres posibles variables: un exceso mayor de KH (10 equivalentes), un aumento de la temperatura a 70°C y del tiempo de reacción a 24 horas. En los tres casos se obtuvo una mezcla en la que no se pudo detectar la presencia de ningún compuesto identificable.

b. Reacción con $[\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2]$.

Como se ha comentado, aunque se realizó la reacción con exceso de KH a elevadas temperaturas y tiempos de reacción largos, no se logró la desprotonación de los dos grupos hidroxilo del precursor del ligando. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con $\text{H}_2\text{L4}$ y tres equivalentes de $[\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2]$ en tolueno a temperatura ambiente durante una hora, se logró aislar el compuesto didesprotonado $[\text{K}_2\text{L4}]$ (**14**) en forma de sólido de color ocre, con un rendimiento de 65 % (Esquema 1.8).



Esquema 1.8. Reacción de síntesis del compuesto **14**.

El compuesto **14** se caracterizó en estado sólido por técnicas de difracción de Rayos X de monocristal. La caracterización en disolución de disolventes no coordinantes como benceno o tolueno no fue posible, ya que tanto en $\text{RMN-}^1\text{H}$ como en $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ se obtienen señales muy anchas y poco definidas (Figura 1.16a). Sin embargo, cuando la misma muestra fue registrada en $\text{DMSO-}d_6$ se obtuvo un espectro con señales bien definidas (Figura 1.16b).

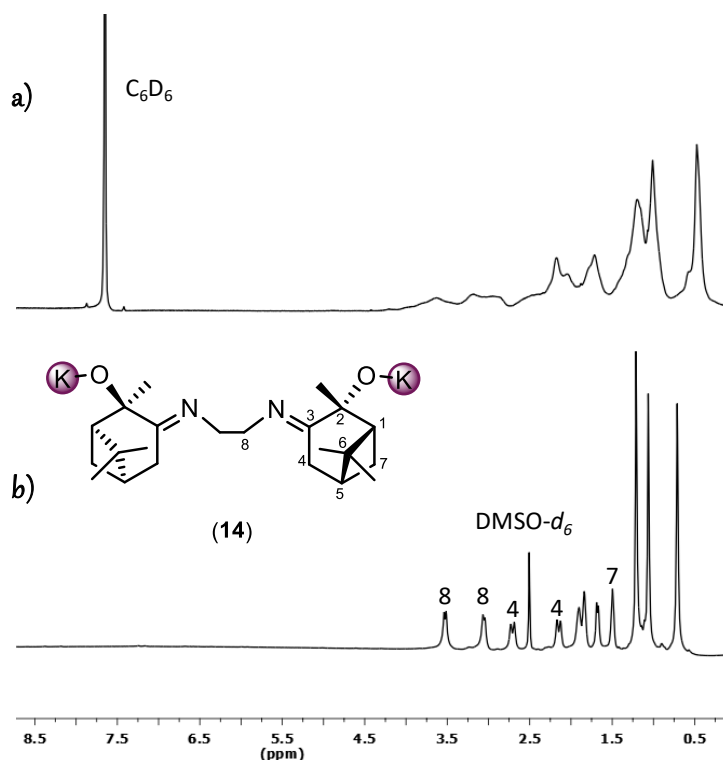
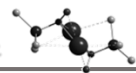


Figura 1.16. Espectro de RMN- ^1H (298K, C_6D_6) del compuesto **14**.

El espectro de RMN- ^1H del compuesto **14** registrado en $\text{DMSO}-d_6$, muestra a 3,52 y 3,06 ppm las señales correspondientes a la cadena $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ situada entre los grupos imina como dos conjuntos de protones CH_2 diastereotópicos (Figura 1.16b). Además, aparece un único juego de señales para ambos ciclos terpénicos y tres resonancias para los protones correspondientes a los grupos metilo. Estos datos permiten concluir que el compuesto **14** presenta una estructura simétrica, indicando que los dos grupos OH de la molécula $\text{H}_2\text{L4}$ de partida han sido desprotonados.

La diferencia observada entre los espectros de protón de la misma muestra del compuesto **14** en diferentes disolventes (C_6D_6 o $\text{DMSO}-d_6$) puede justificarse por el posible comportamiento típico de agregación que presentan este tipo de compuestos o por equilibrios fluxionales en la estructura, en función de la naturaleza del disolvente. Ambos comportamientos se ven restringidos en presencia de moléculas coordinantes.

Conviene destacar que el compuesto **14** presenta un proceso de intercambio H/D similar al que se ha descrito para los compuestos **1-9** cuando se encuentran disueltos en $\text{DMSO}-d_6$. En este sentido, cabe señalar que este tipo de procesos de intercambio en

DMSO- d_6 y en presencia de bases de potasio son conocidos si bien no siempre se conoce cuál es el mecanismo por el que transcurren. Así pues, la reacción de deuteración en estas condiciones puede considerarse como el conjunto de diferentes equilibrios ácido-base³² o bien puede transcurrir por un mecanismo radicalario, en el que una vez desprotonado el disolvente, por mecanismo de transferencia de un solo electrón (SET) se transforma en un radical.³³

Para el compuesto **14**, en DMSO- d_6 , se produce el intercambio de los dos átomos de hidrógeno diastereotópicos unidos al átomo de carbono en posición 4 adyacente al grupo imina. En la figura 1.17 se muestra la evolución espectroscópica a tiempo cero (Figura 1.17a) y al cabo de 24 y 48 horas del proceso de deuteración (Figura 1.17b y c). Transcurridas 24 horas se produce la desaparición de la señal de uno de los átomos de hidrógeno del carbono 4, como consecuencia de esta deuteración también se observa un cambio en la multiplicidad de la señal correspondiente al protón remanente del carbono 4 que aparece ahora como un singlete (Figura 1.17b). Pasadas 48 horas se observa la deuteración completa. El aumento en la intensidad de la señal residual del disolvente es una evidencia clara de que, en efecto, tiene lugar este proceso de intercambio H/D.

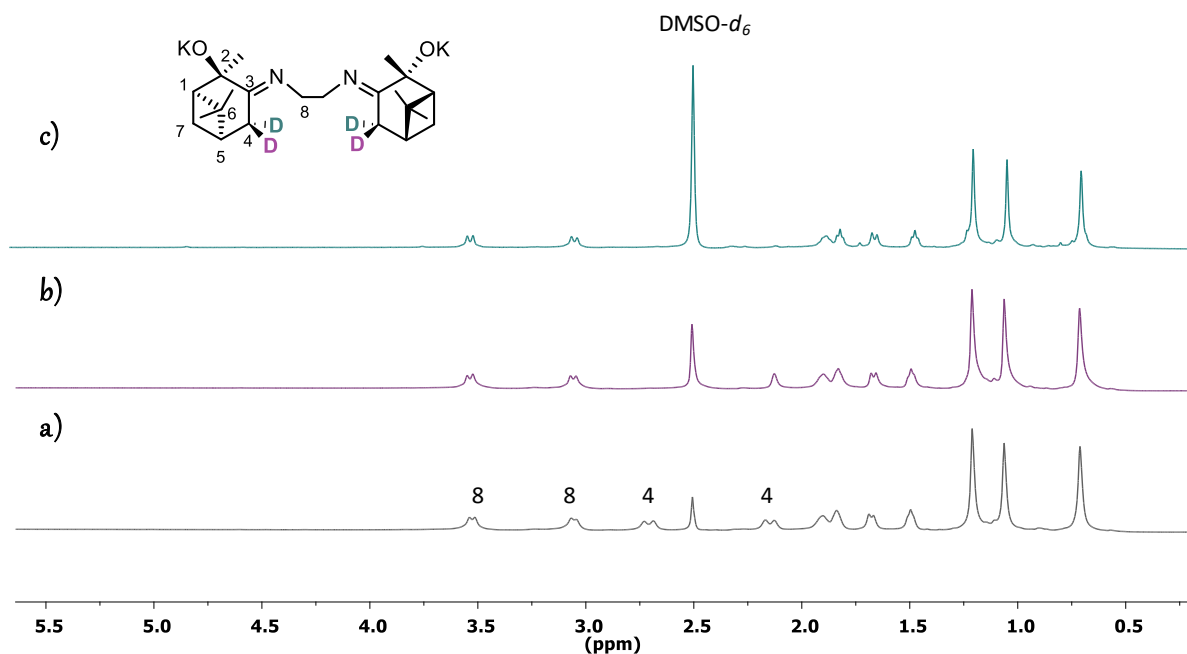
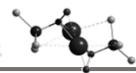


Figura 1.17. Evolución en RMN- ^1H del proceso de deuteración del compuesto **14**. a) $t = 0$, b) $t = 24$ horas y c) $t = 48$ horas.



Otro resultado experimental que corrobora esta observación, es el espectro obtenido en el experimento bidimensional HSQC-*ed* para la especie monodeuterada (ver anexo). En este espectro se observa que como resultado de la deuteración el grupo metileno que sufre dicho proceso aparece en la fase contraria, es decir, aparece en la misma fase que los grupos CH₃ y CH (azul), en lugar de presentar la fase correspondiente a un grupo CH₂ (rojo).

Con el fin de obtener más información sobre la estructura del complejo en disolventes apolares, se intentó obtener monocristales para conocer su estructura en estado sólido mediante estudios de difracción de Rayos X. Para ello, se realizaron diferentes ensayos con distintas mezclas de disolvente y condiciones. La precipitación de cristales del compuesto **14** aptos para su estudio por difracción de Rayos X, se logró cuando sobre una disolución en tolueno del compuesto **14** se adicionó TPhN y PhN. Probablemente, al tratarse de moléculas poliaromáticas, mediante interacciones del tipo π con el anillo aromático se favorece el apilamiento y la organización de las moléculas. Este resultado confirma la idea propuesta para los derivados **3**, **6** y **9** en los que su estructura es estabilizada en disolución por interacciones de este tipo entre los átomos de potasio y el anillo aromático del disolvente como se ha mostrado en los espectros de RMN (Figura 1.16).

El compuesto **14** cristaliza enantioméricamente puro en una celdilla monoclinica en el grupo puntual *C*₂. La figura 1.18 muestra dos vistas de la estructura encontrada. Se puede observar que hay presentes dos centros metálicos por cada ligando donde los dos grupos OH de la molécula H₂L4 de partida han sido desprotonados, como se proponía a la vista de los resultados obtenidos por espectroscopia de RMN. Se trata de una especie tetranuclear en la que los ligandos actúan como puente entre dos centros metálicos. La estructura central del compuesto **14** se puede interpretar de forma análoga a la del complejo **13**, como un tetraedro de átomos de potasio con los átomos de oxígeno colocados en el centro de las caras triangulares e interaccionando con los tres átomos de potasio de los vértices. De esta forma, se genera un núcleo central de tipo cubo distorsionado con los centros metálicos y los átomos de oxígeno situados alternativamente en los vértices de dicho cubo (Figura 1.18).

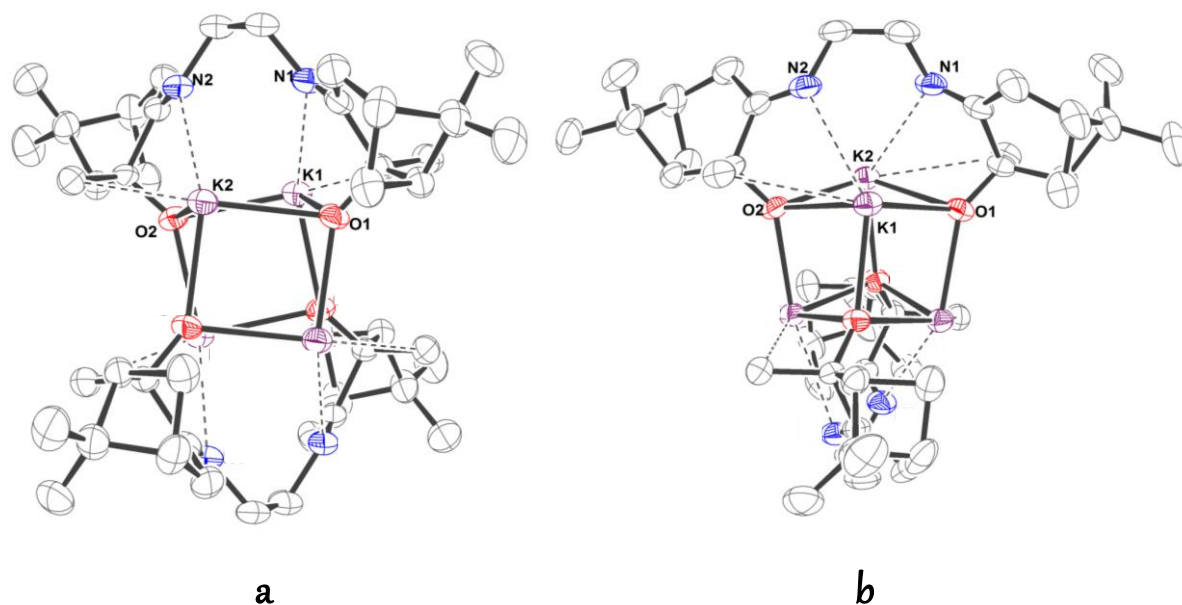


Figura 1.18. Estructura cristalina en dos orientaciones de **14**.

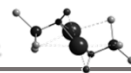
Cada átomo de oxígeno presenta un entorno pseudotetraédrico. Por su parte, los átomos de potasio se encuentran pentacoordinados interaccionando con tres oxígenos, un átomo de nitrógeno y el grupo metilo del ligando adyacente al grupo alcoxo.

En la tabla 1.7 se recogen los valores de las distancias de enlace y de los ángulos más significativos.

Tabla 1.7. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo **14**.

K1-O1	2,684(3)	K2-O1	2,532(2)
K1-O2	2,541(2)	K2-O2	2,722(3)
K1-O3	2,673(2)	K2-O4	2,666(2)
K1···N1	3,082(3)	K2···N2	2,988(3)
O1-K1-O2	82,72(8)	O1-K2-O2	82,13(8)
O1-K1-O3	100,56(8)	O1-K2-O4	91,00(7)
O2-K1-O3	90,42(7)	O2-K2-O4	99,76(8)

En comparación con la estructura encontrada para el compuesto **13**, las longitudes de los enlaces K-O que forman la estructura central son relativamente más cortas, presentando valores definidos por el intervalo 2,532-2,684 Å. Los ángulos del



núcleo presentan valores más cercanos a 90 °, indicando que la estructura central tipo cubo del compuesto **14** está menos distorsionada.

Las distancias de las interacciones con los átomos de nitrógeno son ligeramente mayores que en **13**. En el compuesto **13** uno de los extremos del ligando no está anclado y puede acercarse más al centro metálico. Por el contrario, en el derivado **14** no existe esta flexibilidad, favoreciendo que estas interacciones sean más largas. Atendiendo a los átomos de potasio K3 y K4 en la vista lateral de la especie **14** (Figura 1.18 b), se puede decir que se disponen muy accesibles estéricamente. Probablemente ésta sea la razón de que existan equilibrios de agregación en disolución. De hecho, en estado sólido el compuesto **14** se empaqueta en forma de cadenas poliméricas unidimensionales, donde cada unidad cubano queda unida por interacciones entre el átomo de potasio y el anillo terpénico, $K \cdots C$ (3,570, 4.030 y 4,425 Å) de moléculas vecinas (Figura 1.19).

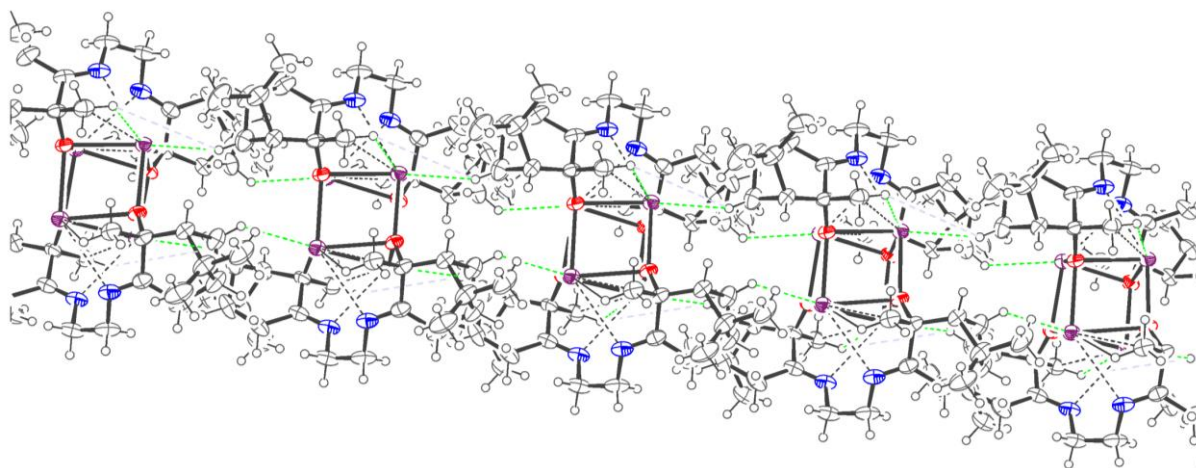


Figura 1.19. Empaquetamiento lineal del compuesto **14**.

Una vez obtenidos estos cristales se redisolvieron en DMSO y en THF y mediante el tratamiento adecuado se obtuvieron nuevos cristales que fueron identificados como $[K_2L4 \cdot (dmsO)]$ (**14·dmsO**) y $[K_2L4 \cdot (thf)]$ (**14·thf**). Ambos compuestos fueron caracterizados en disolución y en estado sólido por difracción de Rayos X (Figura 1.20). El espectro de RMN- 1H de **14·dmsO** coincide exactamente con el mostrado en la figura 1.16.

Por tanto, como se había observado por RMN, al añadir disolventes coordinantes como DMSO o THF se logra interrumpir las interacciones entre las unidades cubano, evitando posibles efectos de agregación. Aislar estos compuestos en estado sólido es una prueba clara de que los disolventes dadores dificultan las interacciones intermoleculares. En este caso el apilamiento de las unidades cubano no se produce ya que el átomo de potasio está saturado por la coordinación de moléculas de disolvente. (Figura 1.20).

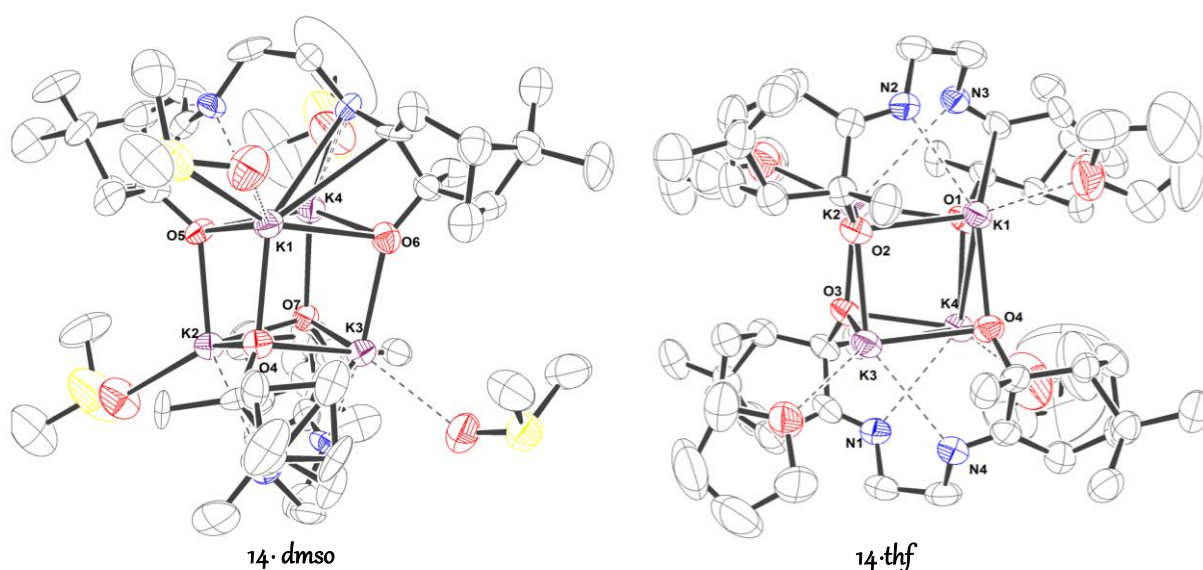
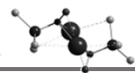


Figura 1.20. Diagrama ORTEP de las estructuras en estado sólido de las especies **14·dmsO** y **14·thf**.

El derivado **14·dmsO** cristaliza enantioméricamente puro en un sistema ortorrómbico con el grupo puntual no centrosimétrico $P2_12_12_1$, mientras que el compuesto **14·thf**, lo hace en un sistema monoclinico en grupo espacial, también quiral, $P2_1$. En las tablas 1.8 y 1.9 se recogen los valores de las distancias y de los ángulos más relevantes. La distancia promedio K-O en **14·dmsO** es de 2,660 Å, mientras que en **14·thf** presenta un valor de 2,636 Å.

**Tabla 1.8.** Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo (**14**·dmso).

K1-O4	2,515(9)	K2-O4	2,708(8)	K3-O4	2,720(8)	K4-O5	2,653(9)
K1-O5	2,736(9)	K2-O5	2,533(9)	K3-O6	2,579(9)	K4-O6	2,771(9)
K1-O6	2,770(8)	K2-O7	2,651(9)	K3-O7	2,719(9)	K4-O7	2,569(9)
K1···O3	2,840(10)	K2···O9	2,808(11)	K3···O2	2,775(10)	K4···O8	2,664(11)
K1···N4	3,011(12)	K2···N3	3,249(10)	K3···N1	2,956(12)	K4···N4	3,203(11)
O4-K1-O6	88,1(3)	O5-K2-O7	84,2(3)	O6-K3-O7	91,5(3)	O5-K4-O7	83,4(3)
O4-K1-O5	83,1(3)	O5-K2-O4	84,0(3)	O6-K3-O4	87,2(3)	O5-K4-O6	101,6(3)
O5-K1-O6	99,6(3)	O4-K2-O7	99,1(3)	O7-K3-O4	97,1(2)	O6-K4-O7	90,6(3)

Tabla 1.9. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo (**14**·thf).

K1-O2	2,543(4)	K2-O1	2,558(4)	K3-O3	2,539(4)	K4-O4	2,574(5)
K1-O3	2,709(4)	K2-O3	2,631(5)	K3-O2	2,645(5)	K4-O1	2,665(4)
K1-O4	2,734(5)	K2-O4	2,637(5)	K3-O4	2,676(5)	K4-O2	2,721(5)
K1···O10	2,767(6)	K2···O12	2,781(7)	K3···O14	2,697(8)	K4···O11	2,761(5)
K1···N1	2,953(5)	K2···N3	3,364(5)	K3···N3	3,137(6)	K4···N4	3,119(6)
O2-K1-O3	87,81(14)	O1-K2-O3	84,80(14)	O2-K3-O3	89,32(14)	O2-K4-O3	86,89(14)
O2-K1-O4	88,57(14)	O1-K2-O4	87,82(14)	O2-K3-O1	84,26(14)	O2-K4-O4	88,22(14)
O3-K1-O4	95,19(14)	O3-K2-O4	99,42(14)	O3-K3-O1	100,75(14)	O3-K4-O4	99,07(14)

Ambos compuestos presentan parámetros estructurales similares y a su vez, análogos al derivado sin solvatar **14**.

Estos resultados permiten concluir que el comportamiento espectroscópico observado para el compuesto **14** cuando se encuentra en disolventes no coordinantes se debe bien a la existencia de procesos de agregación-desagregación, o bien a que se encuentra en una forma asociada similar a la observada en estado sólido. Ambas situaciones conducirían a un ensanchamiento de las señales en los espectros de RMN.

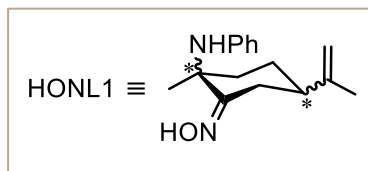
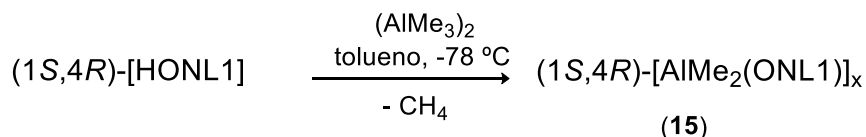
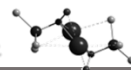
1.4. COMPUESTOS DE ALUMINIO Y ZINC:

Por lo general, los compuestos de aluminio y zinc poseen un mayor carácter covalente en el enlace M-Ligando que los derivados de metales alcalinos. Esta propiedad hace de ellos compuestos más selectivos y tolerantes a otros grupos funcionales y les permite jugar un papel esencial en reacciones fundamentales de Química Orgánica. Estos compuestos son eficaces en diversos procesos catalíticos debido al marcado comportamiento como ácido de Lewis que presentan.³⁴ En particular, los derivados alcóxido de aluminio y zinc son eficientes catalizadores en procesos de polimerización por apertura de anillo (ROP, de sus siglas en inglés “*Ring Opening Polymerization*”) de monómeros cíclicos funcionalizados como óxidos de alquenos o lactonas.

Como ya se ha descrito, uno de nuestros objetivos está orientado a la preparación y el estudio de derivados de aluminio y zinc. Existen numerosos compuestos descritos en la bibliografía con ligandos oximato de zinc,³⁵⁻³⁷ sin embargo, apenas hay ejemplos descritos para aluminio.^{38,39} En este apartado se describirá la síntesis y caracterización de diferentes compuestos de aluminio y zinc con los correspondientes ligandos oxima u oximato quirales aislados. Si bien el estudio se realizó con todos los precursores de ligandos anteriormente descritos, solo se obtuvieron resultados positivos para HONL1 y HONL3.

1.4.1. Síntesis y caracterización de $[AlMe_2(ONL1)]_x$ (15):

A partir de HONL1 se preparó el complejo $[AlMe_2(ONL1)]_x$ (**15**) por tratamiento con $(AlMe_3)_2$ (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. Síntesis del derivado homometálico de aluminio **15**.

La reacción descrita en el esquema 1.9 transcurre a través de la desprotonación de la oxima con la formación del compuesto **15** y liberación de metano

El compuesto **15**, se aisló en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 70%. Este compuesto fue caracterizado en disolución por los experimentos habituales de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C y HMBC ^1H - ^{15}N .

Tabla 1.10. Desplazamientos más significativos en RMN- ^1H del complejo (1*S*,4*R*)-**15** en C_6D_6 .

	Asignación	δ RMN- ^1H	Asignación	δ RMN- ^1H
		15		15
	<i>m</i> - C_6H_6	7,01	3	2,23
	<i>o</i> - C_6H_6	6,78	b	1,31
	<i>p</i> - C_6H_6	7,01	a	1,13
	$\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}_2$	4,9	AlCH₃	-0,21
	NH	3,32		

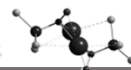
En la tabla 1.10 se recoge una selección de las señales más significativas que se observan en el espectro RMN- ^1H de **15** en C_6D_6 . Se observa, a 3,32 ppm, la resonancia correspondiente al protón del grupo amina. Destaca la señal a campo alto (-0,21 ppm) para los seis átomos de hidrógeno de los grupos metilo unidos a aluminio. El desplazamiento de la señal $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}_2$, que igual que en los compuestos **1-3** aparece como

dos multipletes a diferente desplazamiento, junto con la no observación del hidrógeno de la oxima nos confirma la coordinación del ligando oximato al centro metálico.

Estos datos espectroscópicos indican la presencia de un hidrógeno ácido en el grupo amina (para la molécula HONL1 se ha encontrado un valor teórico de $pK_a = 3,61$ para el grupo NH). Con el intento de desprotonar este hidrógeno, se repitió la misma reacción calentando a 50 y a 70 °C. Sin embargo, en la mezcla final que se obtiene en este proceso no se detecta ninguna especie identificable.

Cuando la misma ruta sintética descrita para la formación del compuesto **15** se lleva a cabo en condiciones no completamente anhidras se obtiene un nuevo derivado [$\{AlMe_2(ONL1)\} \{AlMe_2-O-AlMe(ONL1)\}$] (**16**), cuya formación es debida a un proceso de hidrólisis. Se lograron aislar monocristales de **16**, que resultaron ser aptos para su estudio por difracción de Rayos X. Sin embargo, la baja solubilidad de este compuesto en los disolventes habitualmente utilizados impidió su correcta caracterización en disolución por espectroscopia RMN.

En la estructura en estado sólido de **16** (Figura 1.21), podemos ver que se trata de un compuesto trinuclear con tres tipos diferentes de coordinación para los átomos de aluminio (dos tetracoordinados y uno pentacoordinado) y dos modos de coordinación diferentes para el grupo oximato. Un ligando oximato se enlaza únicamente por el átomo de oxígeno O2 a dos átomos de aluminio diferentes, generando un ciclo de cuatro miembros. Por otro lado, otro ligando oximato se une a través de los dos átomos O- y Nímínico-dadores del grupo oximato como puente entre dos átomos de aluminio, siguiendo un modo de coordinación tipo III (Capítulo *Introducción*, Figura 8) y dando lugar a un anillo de cinco miembros. Esta segunda disposición del ligando oximato favorece la coordinación del grupo amino al átomo de aluminio que se encuentra unido al nitrógeno imínico, generando un nuevo anillo de cinco eslabones. De esta manera, este segundo ligando oximato se dispone en forma quelato sobre el átomo de aluminio Al1, que a diferencia de los átomos Al2 y Al3, se encuentra pentacoordinado con un entorno piramidal de base cuadrada, con el grupo metilo en posición apical. La estructura muestra la presencia de tres átomos de aluminio (nueve cargas +), que se satisfacen con la presencia de cinco grupos metilo, un ligando oxo y dos ligandos oximato, por lo que para mantener la electroneutralidad, el grupo



amino debe permanecer sin desprotonar, tal y como se había observado para el compuesto **15**.

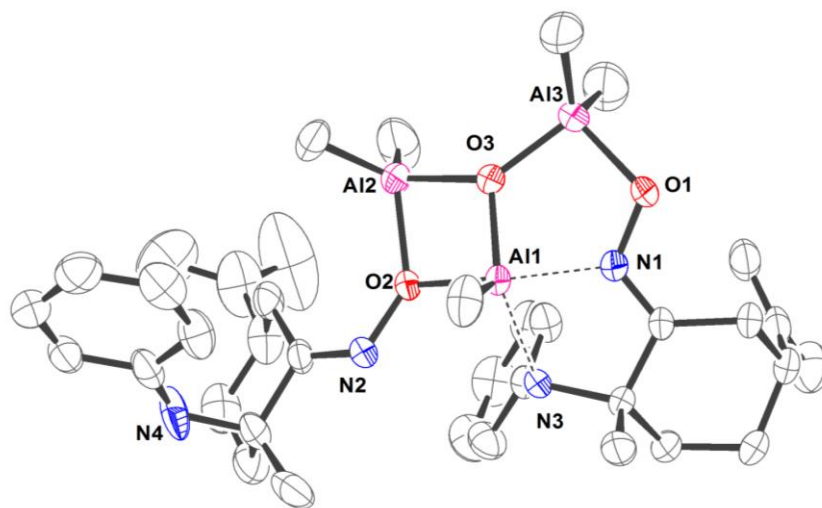


Figura 1.21. Diagrama ORTEP de las estructuras en estado sólido de la especie **16**.

Tabla 1.11. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo **16**.

Al1-O2	1,876(2)	Al2-O2	1,879(2)	Al3-O1	1,852(2)
Al1-O3	1,808(2)	Al2-O3	1,788(2)	Al3-O3	1,776(2)
Al1-N1	1,991(2)	Al2-Me1	1,934(6)	Al3-Me1	1,941(6)
Al1-N3	2,079(2)	Al2-Me2	1,955(5)	Al3-Me2	1,966(6)
Al1-Me	1,953(4)	O1-N1	1,362(3)	O2-N2	1,409(3)
O2-Al1-O3	80,19(10)	N1-Al1-N3	76,71(9)	O2-Al2-O3	80,61(9)
O3-Al1-N1	87,07(10)	N3-Al1-O2	91,09(9)	O1-Al3-O3	96,52(10)

En la tabla 1.11 se recogen las distancias y ángulos de enlace más representativos de este compuesto. El átomo de oxígeno tricoordinado O3 que proviene de un probable proceso de hidrólisis presenta las longitudes de enlace O-Al más cortas del compuesto. Además, es interesante destacar que la distancia de enlace entre los átomos de nitrógeno y oxígeno del grupo oximato varían en función del modo de coordinación del mismo. La distancia O1-N1 es más corta [1,362(3) Å] que O2-N2 [1,409(3) Å]. Esta diferencia puede atribuirse a la mayor atracción del átomo de nitrógeno N1 por el átomo de oxígeno O1, resultante de una mayor deficiencia electrónica sobre el átomo N1.

En un intento de entender la formación del compuesto **16**, podemos descomponer dicho compuesto en dos fragmentos: A y B (Figura 1.22). El fragmento B proviene de la reacción del derivado $\text{Me}_2\text{Al}-\text{O}-\text{AlMe}_2$ con una molécula del precursor HNOL1, que conduce a la desprotonación del mismo y desprendimiento de metano. La generación del derivado $\text{Me}_2\text{Al}-\text{O}-\text{AlMe}_2$ se produciría por un proceso de hidrólisis de AlMe_3 , como se describe en el esquema 1.10.⁴⁰ Por otro lado, el fragmento A correspondería a la forma mononuclear del compuesto **15**. La coordinación de ambos fragmentos mutuamente, a través de interacciones $\text{O}(\text{fragmento B}) \rightarrow \text{Al}(\text{fragmento A})$ y $\text{Nimínico}, \text{Namino}(\text{fragmento A}) \rightarrow \text{Al}(\text{fragmento B})$ genera una disposición final que se estabiliza en forma del complejo **16**.

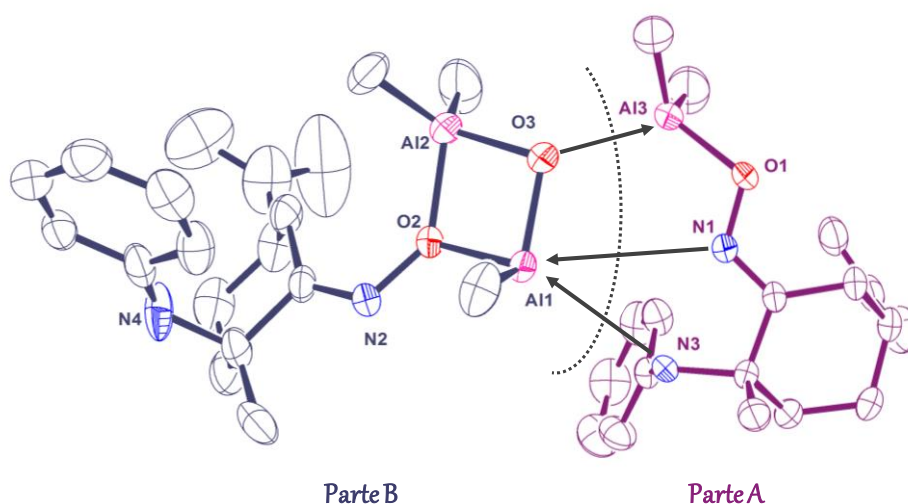
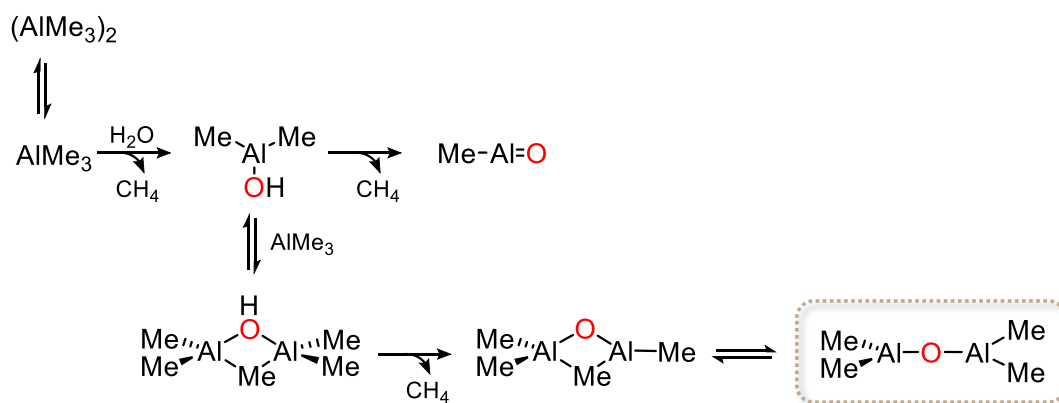
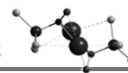


Figura 1.22. Propuesta para la formación del complejo **16**.



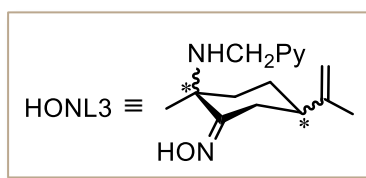
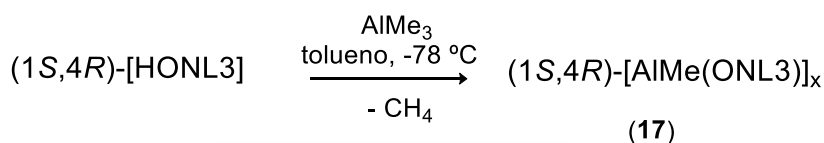
Esquema 1.10. Proceso de hidrólisis de AlMe_3 para generar el fragmento $\text{Me}_2\text{Al}-\text{O}-\text{AlMe}_2$.⁴⁰



De esta forma, la estructura del complejo **16** aporta una orientación bastante real de la posible estructura del compuesto **15**. Se propone para el mismo la disposición del fragmento A, definido en la estructura de **16**, que experimentará un proceso de agregación generando una estructura dinuclear o, incluso de nuclearidad mayor.

1.4.2. Síntesis y caracterización de $[\text{AlMe}(\text{ONL3})]_x$ (**17**):

Haciendo reaccionar HONL3 con $(\text{AlMe}_3)_2$ en proporción molar 1:1 en tolueno a -78°C se obtiene el compuesto $[\text{AlMe}(\text{ONL3})]_x$ (**17**), con liberación de metano, según la reacción descrita en el esquema 1.11.



Esquema 1.11. Síntesis del compuesto homometálico de aluminio **17**.

Transcurridas dos horas de reacción se formó una suspensión de un sólido blanco en una disolución incolora que se aísla por filtración. El estudio espectroscópico indica que se trata de un único compuesto. Sin embargo, si la mezcla de reacción se lleva a sequedad sin filtrar se obtiene una mezcla. El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de esta mezcla se recoge en la figura 1.23 y un análisis detallado del mismo revela la presencia de tres compuestos que hemos denominado **17a**, **17b** y **17c**, como se puede deducir de las señales observadas para el protón adyacente al nitrógeno del grupo piridina (Figura 1.23).

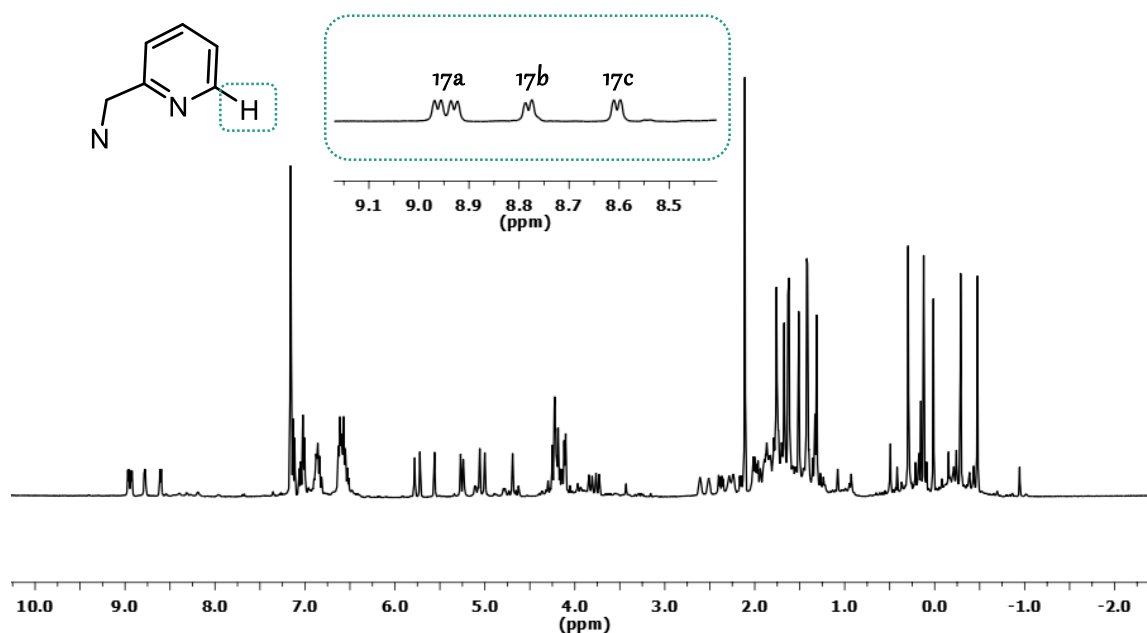


Figura 1.23. Espectro de RMN- ^1H del bruto de reacción del compuesto **17**.

A través de un proceso de recristalización en tolueno se logró aislar, por precipitación, el compuesto **17a** en forma de un sólido blanco, cuyo espectro se recoge en la figura 1.24a. Debemos indicar que este espectro es totalmente coincidente con el obtenido para el precipitado inicialmente aislado por filtración. Transcurridas 24 horas a temperatura ambiente se observó que el compuesto **17a** experimentaba un proceso de evolución con formación de un segundo derivado **17b** (Figura 1.24b), siendo este proceso más favorable a 50 °C (Figura 1.24c). Cuando esta muestra de estudio se calentó posteriormente, a 80 °C, se consigue la formación del tercer compuesto **17c** (Figura 1.24d). De esta manera, proponemos que el compuesto **17a** es el producto cinético de la reacción, mientras que **17b** y **17c** son productos termodinámicos.

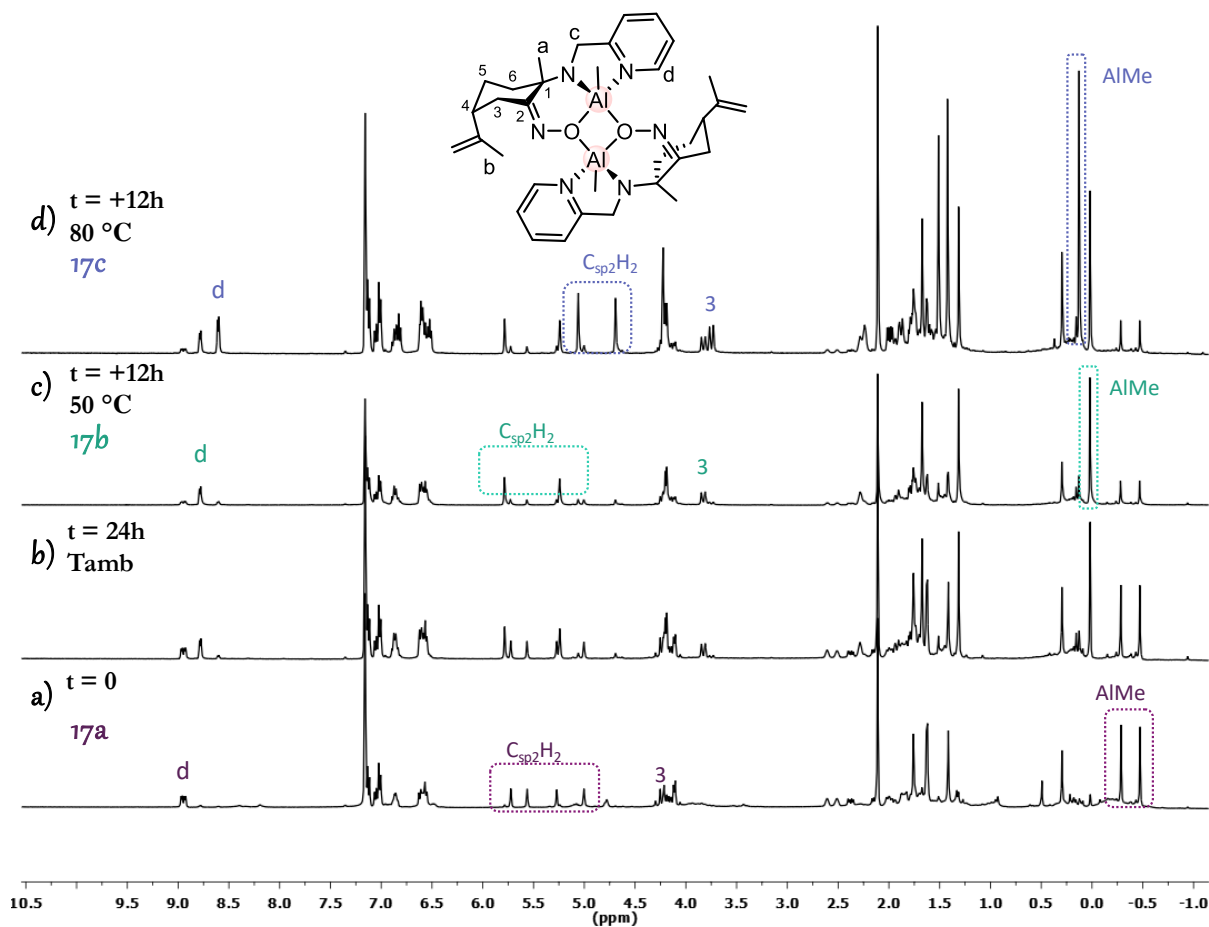
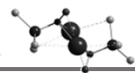


Figura 1.24. Evolución espectroscópica del compuesto **17**.

Los espectros de RMN- ^1H que se ilustran en la figura 1.24, muestran cuatro señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del doble enlace terminal ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}_2$) para el compuesto **17a**, indicando que este producto cinético de la reacción es un compuesto asimétrico. En el caso de **17b** y **17c** sólo aparece un conjunto de señales para estos átomos de hidrógeno, de lo que se deduce que se trata de compuestos simétricos. El carácter asimétrico de **17a** también se puede inferir de la presencia de dos señales asignables a los protones de los grupos metilo unidos al átomo de aluminio (Figura 1.24a). Se puede ver que los otros dos derivados presentan una única señal a campo alto asignable a estos protones. Para los tres derivados **17a**, **17b** y **17c** se observa un grupo metilo unido al átomo de aluminio por cada juego de señales asignables al ligando oxima, indicando que ha tenido lugar una doble desprotonación sobre dicho ligando terpénico. Ninguno de los espectros de protón de los tres compuestos presenta la señal correspondiente al átomo de hidrógeno del grupo NH.

Un comportamiento observado en estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación para este tipo de ligando es la desprotonación del grupo metileno del fragmento picolina (c).⁴¹ Sin embargo, la ausencia de un cambio drástico en la señal correspondiente a este grupo en el espectro de RMN-¹³C de **17** nos lleva a descartar esta idea como posible proceso en esta reacción. No obstante, con el fin de confirmar que la segunda desprotonación del ligando tiene lugar sobre el grupo amina se realizó un experimento bidimensional HSQC-*ed*, que permite distinguir por colores los grupos CH y CH₃ (azul) de los grupos CH₂ (rojo) (Figura 1.25). De esta manera, se pudo confirmar que el grupo metileno del fragmento picolina no sufre desprotonación, por lo que ha tenido lugar la desprotonación del grupo amina, lo cual implica la formación de un enlace Al-amido.

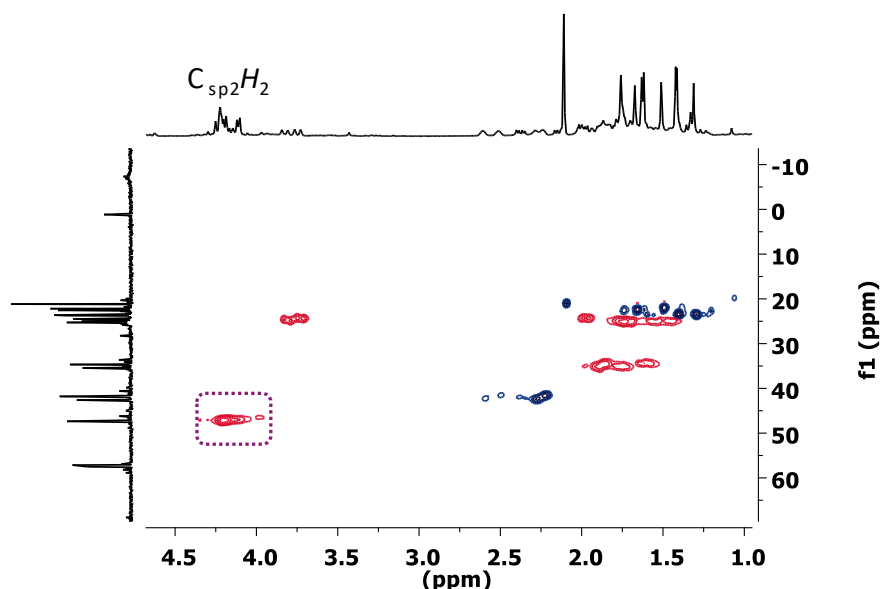
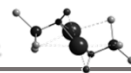


Figura 1.25. Espectro de HSQC-*ed* de la mezcla de los compuestos **17a**, **17b** y **17c**.

El compuesto HONL1, precursor del complejo **15** presenta un valor de pKa teórico del protón amínico de 3,61. Por el contrario, el compuesto HONL3, precursor del derivado **17** presenta un valor de pKa teórico del protón amínico de 7,36. Estos datos indican un carácter menos ácido de este protón para HONL3. Sin embargo, tiene lugar la desprotonación en el compuesto **17** y no en **15**. Este comportamiento puede atribuirse a que la coordinación del grupo piridina al átomo de aluminio aumenta el



carácter básico del grupo metilo, favoreciendo que tenga lugar la abstracción del átomo de hidrógeno amínico para dar lugar a un enlace Al-amido en el complejo **17**. La señal correspondiente a este átomo de nitrógeno del grupo amido aparece en el espectro de HMBC- ^{15}N de **17** en torno a 50 ppm, indicando que no existe implicación del par libre del nitrógeno en la formación de un enlace π Al-amido.

Este estudio espectroscópico se completó con un experimento de difusión DOSY para poder comparar la nuclearidad de los tres compuestos, determinándose que dicha nuclearidad es idéntica para los tres, pues difunden a la misma velocidad. En este ensayo se obtienen los valores del coeficiente de difusión de la molécula de referencia de $(1,015 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s})$ y del compuesto $(6,546 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s})$. El tratamiento de estos datos permite obtener un valor de masa molecular de 558,0 g/mol asignable a un compuesto de nuclearidad dos (626,35 g/mol) correspondiente a la estructura representada en la figura 1.24 con un error absoluto del 11 %.

Para justificar los resultados experimentales obtenidos se plantean dos propuestas plausibles.

Propuesta 1:

Los compuestos oximato de aluminio descritos en la bibliografía presentan algunas de las disposiciones que se representan en la figura 1.26.³⁸ En el primer caso (A), el ligando oximato se enlaza de forma puente a dos átomos de aluminio, a través de los dos átomos O-y N-dadores formando un anillo de seis miembros simétrico. En la segunda disposición (B) uno de los grupos oximato se enlaza únicamente a través del átomo de oxígeno y el otro ligando oximato puente a dos átomos de aluminio, a través de los dos átomos O-y N-dadores, dando lugar a un anillo de cinco eslabones y generando una unidad estructural asimétrica. En la disposición (C) ambos ligandos se unen solo por el átomo de oxígeno, actuando de puente a dos átomos de aluminio, constituyendo un ciclo de cuatro miembros simétrico.

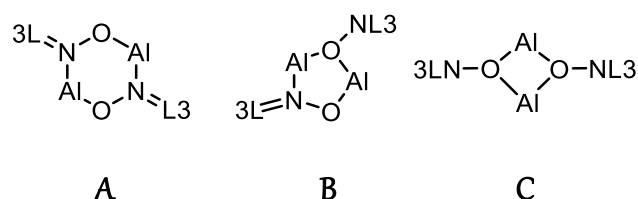


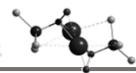
Figura 1.26. Posibles modos de coordinación del grupo oximato en derivado de aluminio.

No obstante, se ha determinado que con ligandos voluminosos y rígidos, en concreto, con grupos derivados de la oxima de alcanfor, únicamente se observan los modos de coordinación B o C, debido a que la rigidez del grupo ciclohexano del ligando restringe la disponibilidad del átomo de nitrógeno para formar parte del anillo central.³⁸ La estructura cristalina del complejo **16**, que hemos descrito anteriormente, presenta las disposiciones B y C (Figura 1.21), poniendo de manifiesto la posibilidad de encontrar dichas disposiciones en derivados de aluminio.

Basándonos en estos antecedentes podemos proponer que el compuesto **17a**, que muestra un comportamiento espectroscópico en disolución correspondiente a un sistema asimétrico podría presentar una estructura basada en la unidad B. Por el contrario, los compuestos **17b** y **17c** que exhiben un comportamiento espectroscópico correspondiente a un sistema simétrico presentarían una estructura basada en C.

Propuesta 2:

Los estudios espectroscópicos descritos para el compuesto **17** indican que se ha generado un enlace aluminio-amido, con el par de electrones libre del nitrógeno no comprometido en una interacción con el centro metálico. De esta forma, el átomo de nitrógeno se convierte en un centro estereogénico con una hibridación sp^3 , de modo que el par libre de electrones ocupa uno de estos orbitales híbridos. Teniendo en cuenta que la unidad terpénica mantiene su orientación enantiomérica, la formación del compuesto **17** implica la generación de diastereoisómeros. El número de estereoisómeros posibles se calcula a partir de la fórmula 2^n , donde n es el número de centros estereogénicos presentes.⁴² Considerando una especie dinuclear, tendríamos seis



centros quirales, tres por cada ligando, pero cuatro de ellos son fijos, ya que provienen del anillo terpénico. Por tanto, el compuesto **17** presenta 2^2 posibles estereoisómeros (Figura 1.27).

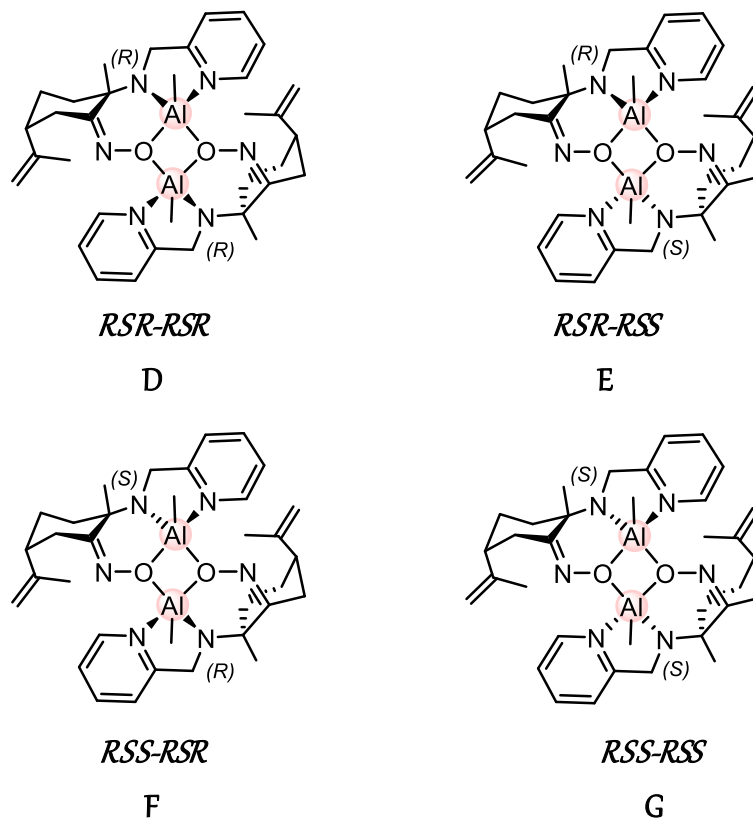


Figura 1.27. Posibles estereoisómeros para el compuesto **17**.

En los isómeros E y F, existe un eje C₂ perpendicular al plano formado por los átomos de aluminio y oxígeno. Un giro de 180 ° en torno a este eje convierte E en F, por tanto, son el mismo compuesto. Por ello, si tuviera lugar esta propuesta, se formarían tres isómeros que se corresponderían con los observados espectroscópicamente.

Como se ha comentado anteriormente, la estructura del compuesto HONL3 se ha estudiado por difracción de Rayos X (Figura 1.4) en ella, el grupo amina puede adoptar diferentes disposiciones. Por otro lado, resultados en nuestro grupo de investigación, con compuestos de paladio con el mismo ligando derivado de HONL3 indican la formación de diastereoisómeros por coordinación del nitrógeno amínico no desprotonado al centro metálico, habiendo sido capaces de identificar la presencia, en

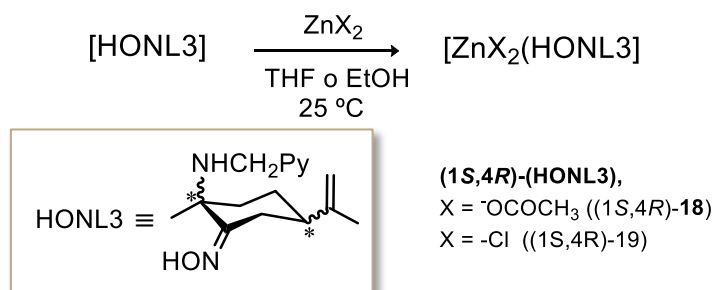
este caso, de los dos posibles diastereoisómeros por estudios espectroscópicos de RMN. Sin embargo, en ese caso no se observa la interconversión entre ellos por efecto de la temperatura.⁴³ Estos datos respaldarían esta propuesta como explicación de la mezcla de los tres derivados obtenidos para el compuesto **17**.

Con la intención de lograr más información para entender este sistema se llevaron a cabo reacciones, en las mismas condiciones, con AlMe_2Cl y AlMeCl_2 . Sin embargo, los resultados fueron infructuosos.

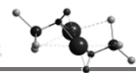
El análisis del conjunto de observaciones estructurales y experimentales que disponemos, en este momento, no nos permite discernir entre ambas propuestas, puesto que ambas hipótesis podrían ser viables. Futuros estudios, incluso teóricos, nos ayudarán a hacer una propuesta final más definitiva.

1.4.3. Síntesis y caracterización de $[\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{HONL3})]_x$ (**18**) y $[\text{ZnCl}_2(\text{HONL3})]_x$ (**19**):

Asimismo, extendimos los estudios al átomo de zinc. En este caso se llevaron a cabo las reacciones en condiciones no inertes puesto que se buscaba la formación de compuestos que fueran estables en presencia de aire. Para la preparación de estos derivados se utilizaron los precursores de ligandos HONL1 y HONL3, pero solo se obtuvieron resultados positivos con el segundo de ellos. La reacción de ZnCl_2 y $\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2$ con HONL3 a temperatura ambiente y en THF o etanol como disolventes condujo a la formación de los complejos $[\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2\text{HONL3}]$ (**18**) y $[\text{ZnCl}_2\text{HONL3}]$ (**19**), como se muestra en el esquema 1.12.



Esquema 1.12. Síntesis de los derivados homometálicos de zinc **18** y **19**.



Ambos compuestos se aislaron en forma de sólidos cristalinos con un rendimiento de 75% para el compuesto **18** y del 82% para el compuesto **19**. Fueron caracterizados en disolución por RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N y DOSY y en estado sólido por técnicas de difracción de Rayos X.

En los espectros de RMN- ^1H de estos compuestos registrados en CDCl_3 , aparece a campo bajo una señal correspondiente al átomo de hidrógeno del grupo oxima, indicando que este grupo se mantiene sin desprotonar. No obstante, se observa un cambio en el desplazamiento de las señales con respecto al precursor del ligando libre, lo que sugiere que esta molécula se coordina al metal como ligando neutro. Cabe destacar que en el caso del derivado **18** aparecen dos juegos de señales equivalentes con una relación de intensidad 1 a 0,85. Sin embargo, cuando se analizó su nuclearidad por experimentos de difusión DOSY-2D, se obtuvo una masa molecular aproximada de 475,6 g/mol, asignable a una especie mononuclear (455,8 g/mol). Por tanto, para explicar la duplicidad de las señales proponemos la formación de dos diastereoisómeros resultantes de los posibles modos de coordinación del grupo amina al átomo de zinc, que pudiera adoptar una disposición enantiomérica *R* ó *S* frente a la disposición fija que presenta el ligando terpénico (Figura 1.28), del mismo modo a lo observado previamente en nuestro grupo de investigación para derivados de paladio.⁴³

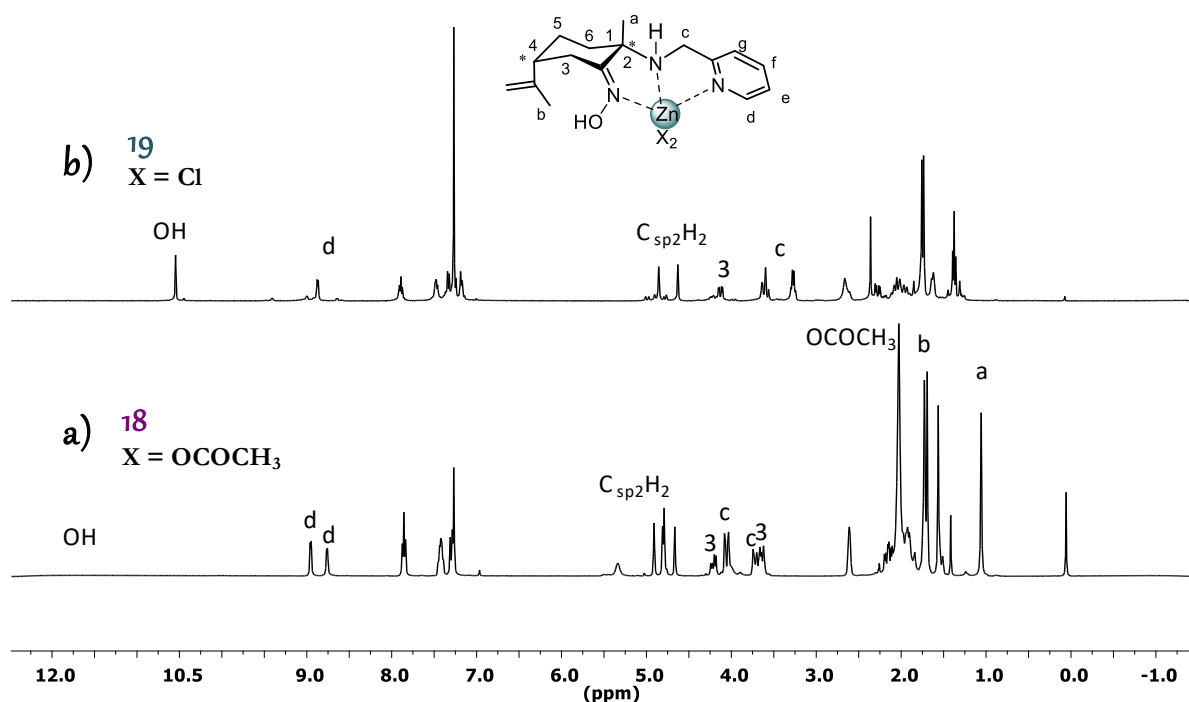


Figura 1.28. Espectro de RMN- ^1H de los compuestos a) **18** y b) **19**.

La propuesta de coordinación del grupo oxima sin desprotonación al metal fue corroborada por la estructura en estado sólido de ambos compuestos, que fue determinada por difracción de Rayos X de monocristal (Figura 1.29). En ambos el ligando se une a través de los tres átomos de nitrógeno del ligando, formando dos anillos de cinco miembros. En ambos casos, el centro metálico se encuentra pentacoordinado con una geometría piramidal de base cuadrada distorsionada situando en los vértices de la base los tres átomos de nitrógeno y uno de los ligandos X (OCOCH₃ ó Cl) del zinc. En el compuesto **18**, el átomo de oxígeno (O5) del ligando acetato en posición ecuatorial establece una interacción fuerte de enlace de hidrógeno intermolecular con el grupo oxima (O1 \cdots O5 = 2,602 Å; O1-H \cdots O5 = 167,26°). Asimismo, el oxígeno no coordinado del grupo acetato en posición apical también muestra una interacción con el NH del ligando (N5 \cdots O9 = 2,854 Å; N5-H \cdots O9 128.67°). En el compuesto **19** solo se observa una interacción de enlace de hidrógeno intramolecular entre el ligando Cl en posición apical y el grupo oxima, (O1 \cdots Cl2 = 3.042 Å; O1-H \cdots Cl2 153.58°).

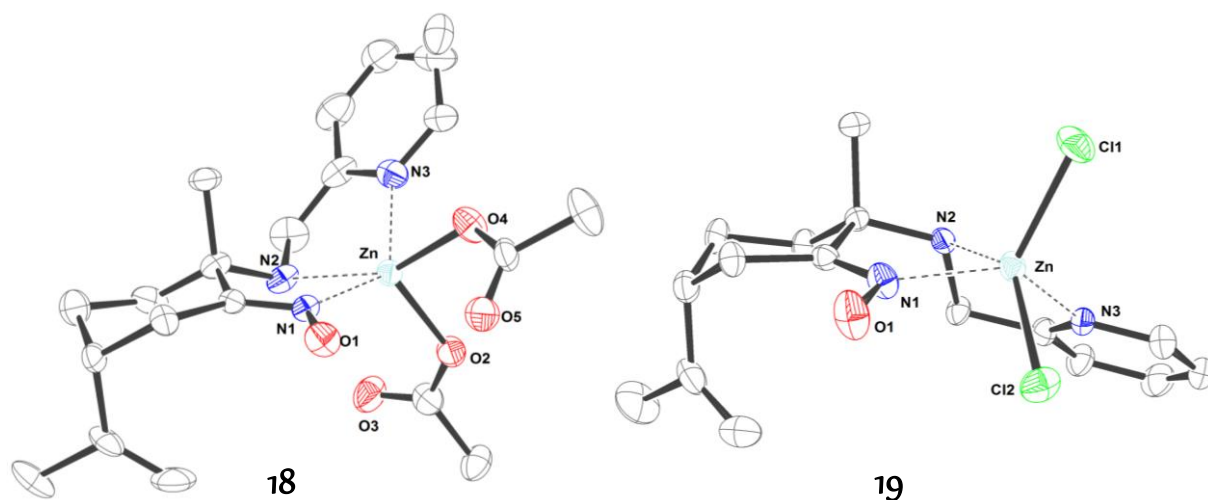
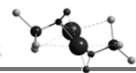


Figura 1.29. Diagramas ORTEP de las estructuras en estado sólido de los compuestos de zinc **18** y **19**.

Ambos compuestos cristalizan enantioméricamente puros, el compuesto **18** en un sistema monoclinico en el grupo espacial $P2_1$, mientras que el compuesto **19** cristaliza en un sistema ortorrómbico en el grupo espacial no centrosimétrico $P2_12_12_1$. Los valores de las distancias y ángulos de enlace más significativos se recogen en las tablas 1.12 y 1.13. Todas ellas se encuentran dentro de los intervalos de distancias descritos en bibliografía.⁷ Cabe destacar que la distancia $\text{Zn} \cdots \text{N}$ más corta se corresponde con la interacción entre el átomo de nitrógeno del anillo piridínico y el centro metálico, lo cual resalta la tendencia favorable de este grupo a enlazarse al metal

Uno de los aspectos más destacados de estas estructuras es la observación de la distinta conformación que presenta el átomo de nitrógeno del grupo amina (N2) en los dos derivados. En el caso del compuesto **18** este átomo de nitrógeno adopta una conformación (*R*) con el átomo de hidrógeno orientado hacia una posición contraria al átomo de zinc. Por el contrario, en el compuesto **19**, el átomo de nitrógeno adopta una conformación (*S*) con el átomo de hidrógeno orientado hacia una posición en la dirección del átomo de zinc. Este hecho respalda la propuesta realizada a partir de los datos espectroscópicos en disolución de que el compuesto **18** presenta las estructuras de los posibles estereoisómeros en equilibrio: (*S*, *R*, *S*)-**18** y (*S*, *R*, *R*)-**18** precipitando en forma de monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X sólo uno de ellos, el (*S*, *R*, *R*)-**18**.

Tabla 1.12. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo **18**.

N1...Zn	2,135(5)	Zn-O4	1,952(4)	N1-Zn-O2	97,00(17)
N2...Zn	2,151(5)	N1-Zn-N2	74,41(17)	N3-Zn-O4	112,72(18)
N3...Zn	2,123(5)	N1-Zn-N3	128,97(17)	N2-Zn-O4	106,50(17)
Zn-O2	1,998(4)	N2-Zn-N3	78,9(2)	O2-Zn-O4	98,85(18)
				N2-Zn-O2	154,50(18)

Tabla 1.13. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace del complejo **19**.

N1...Zn	2,107(4)	N1-O1	1,401(5)	Cl1-Zn-Cl2	111,08(5)
N2...Zn	2,214(4)	N1-C2	1,273(6)	Cl1-Zn-N1	115,92(11)
N3...Zn	2,085(4)	N2-C10	1,462(6)	N1-Zn-N2	73,85(14)
Zn-Cl1	2,230(12)	N2-C1	1,492(5)	N2-Zn-N3	78,03(14)
Zn-Cl2	2,395(12)	N3-Zn-Cl1	109,83(10)	N3-Zn-Cl2	91,70(11)

Parte II

Estudio de su actividad

en polimerización de *rac*-lactida

1.5. POLIMERIZACIÓN DE LACTIDA.

La lactida es un monómero de origen natural renovable cuya polimerización genera poliésteres con gran diversidad de aplicaciones. Aunque los plásticos de polilactida presentan peores resistencias térmicas que los polímeros convencionales derivados de olefinas, la importancia de ser renovables, biocompatibles y biodegradables, los convierte en una alternativa a los plásticos procedentes del petróleo en determinadas aplicaciones. Su descomposición en ácido láctico, fragmento orgánico que es metabolizado por la mayoría de organismos, los hace ser útiles como materiales de embalaje respetuosos con el medio ambiente. Además, su baja toxicidad permite el empleo de estos polímeros en medicina, usándose tanto para la fabricación de implantes como a nivel farmacológico, donde se emplean como liberadores de medicamentos.⁴⁴

La lactida es una molécula quiral y presenta varios esteroisómeros. La *rac*-lactida es la mezcla racémica de los dos posibles enantiómeros que presenta la molécula de lactida, D-lactida (DLA) y L-lactida (LLA). Asimismo, también se conoce la forma *meso*-lactida (Figura 1.30).

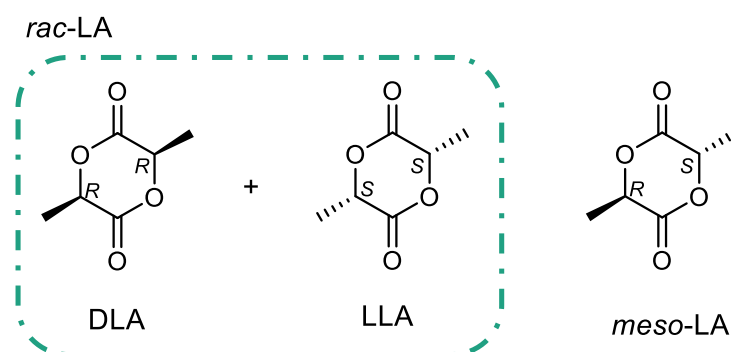
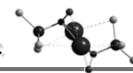


Figura 1.30. Posibles isómeros de la lactida.

1.5.1. Polimerización de *rac*-lactida. Estereocontrol del proceso y tipos de polilactida

Las propiedades físicas y mecánicas de los polímeros de polilactida (PLA), así como su degradación, dependen fundamentalmente de la microestructura que



presentan.⁴⁵ Cuando se emplea *rac*-lactida como monómero se pueden obtener diferentes tacticidades, las cuales se muestran en la figura 1.31. Se consideran polímeros de lactida isotácticos (iPLA), aquellos que contienen todos los centros estereogénicos con la misma configuración. Se trata de una estructura muy ordenada, lo que confiere al polímero una alta cristalinidad y por consiguiente, una elevada temperatura de fusión (170 °C aprox.) y rigidez, al tiempo que conduce a que su velocidad de descomposición sea más lenta. Los polímeros isotácticos se clasifican en tres grupos; isotácticos quirales, isotácticos dibloque e isotácticos multibloque (Figura 1.31).

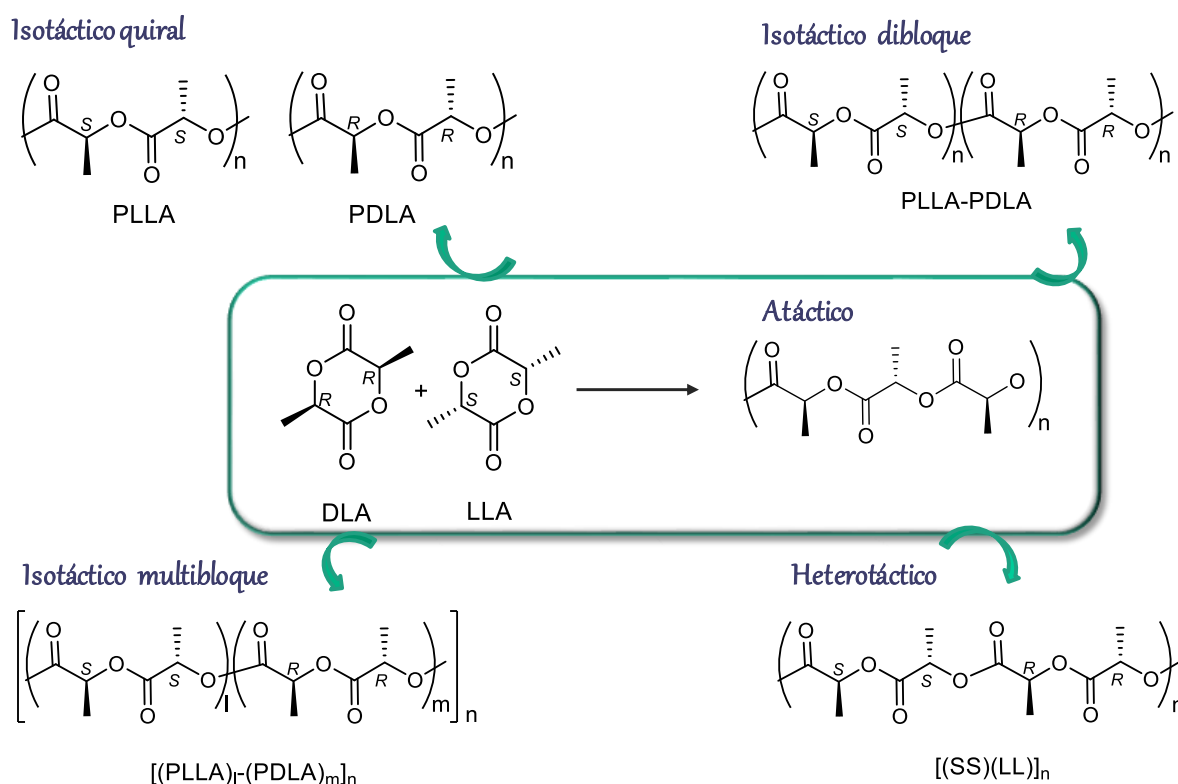


Figura 1.31. Posibles microestructuras de PLA a partir de *rac*-lactida.

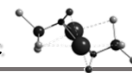
En el primer grupo, isotácticos quirales, hay dos cadenas poliméricas diferentes, una formada por la polimerización del isómero L, es decir, poli-L-lactida (PLLA) y otra de poli-D-lactida (PDLA). Los polímeros isotácticos dibloque están formados por dos cadenas de PLLA y PDLA unidas entre sí. Cuando esta unidad dibloque se repite, se generan polímeros isotácticos multibloque. Ambos sistemas, dibloque y multibloque, se denominan *estereobloques*.

Por otro lado, los polímeros heterotácticos, se obtienen cuando en la formación de la cadena polimérica se introducen de manera alterna cada uno de los enantiómeros de la mezcla racémica, de manera que resulta un polímero $(LDLDLD)_n$, con puntos de fusión menores que los correspondientes polímeros isotácticos. Cuando no existe esterocontrol por parte del iniciador o del catalizador, ambos isómeros de la *rac*-lactida se incorporan al azar y generan un polímero amorfo o atáctico con puntos de fusión bajos y altas velocidades de degradación.

Se ha observado que los polímeros que forman un sistema isotáctico quiral o de *estereobloque*, pueden interaccionar entre sí por reconocimiento quiral a través de enlaces de hidrógeno, adoptando una estructura cristalina muy ordenada que se conoce como *estereocomplejo*. Los polímeros que dan lugar a *estereocomplejos* exhiben elevados puntos de fusión (220-230 °C) y propiedades térmicas muy mejoradas con respecto a cada cadena de PLLA o PDLA por separado.⁴⁶ La cristalización de *estereocomplejos* a partir de un polímero isotáctico quiral, una cadena de PLLA y otra de PDLA, no es sencilla ya que dichos *estereocomplejos* presentan una velocidad de cristalización menor que la de cada polímero por separado.⁴⁷ Por ello, resulta más eficaz el empleo de *estereobloques* para la formación de estas estructuras, ya que en estos polímeros las cadenas de PDLA y PLLA están unidas, lo que evita la cristalización de ambas por separado.

A la luz de estas características, una estrategia útil para solventar la menor resistencia térmica de PLA frente a los plásticos convencionales es la síntesis de dichos *estereocomplejos* debido a sus propiedades mejoradas respecto a PLA hetero ó atáctica. Una manera sencilla de preparar polímeros isotácticos consiste en la polimerización de ambos enantiómeros de lactida por separado. Sin embargo, como se ha citado anteriormente, la formación de *estereocomplejos* se lleva a cabo de forma más eficaz a partir de polímeros dibloque o multibloque. Estos polímeros se pueden preparar mediante diferentes rutas sintéticas:

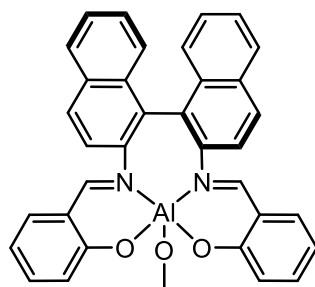
- Polimerización de LLA (o DLA) sobre un “prepolímero” de PDLA (o PLLA) con un grupo hidroxilo como final de cadena.
- Unión de dos o más cadenas de PDLA y PLLA de forma covalente mediante policondensación,⁴⁸ *click chemistry*⁴⁹ o reacciones de condensación Diels Alder⁵⁰ o bien a través de interacciones no covalentes.⁴⁷



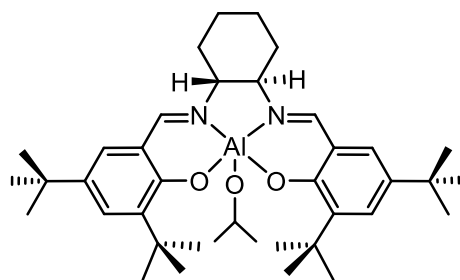
- Polimerización estereoselectiva de *rac*-lactida.

Exceptuando el último caso, para estos métodos sintéticos se requiere disponer de ambos monómeros enantioméricamente puros, lo cual resulta caro. Es por ello, que en estas últimas décadas numerosos grupos de investigación se han centrado en conseguir la tercera estrategia, a partir de *rac*-lactida, mediante el diseño de catalizadores o iniciadores estereoselectivos capaces de llevar a cabo una resolución cinética, generando así un polímero dibloque o multibloque. Este fenómeno se basa en la polimerización de uno de los enantiómeros del monómero de forma cinéticamente más favorable debido a la enantioselectividad del catalizador, y la posterior introducción del segundo monómero favorecida por el aumento de su proporción en la mezcla de reacción.

Para lograr este cometido, se necesitan catalizadores que sean cinéticamente enantioselectivos para uno de los isómeros de la lactida. Hay pocos compuestos descritos en la bibliografía que cumplan estas condiciones. El grupo de investigación de Spassky, fue pionero en el estudio de compuestos capaces de polimerizar estereoselectivamente *rac*-lactida. En 1996, este grupo describió la reactividad del enantiómero del compuesto de aluminio que se muestra en la figura 1.32 en el proceso de polimerización de *rac*-lactida, de modo que este estereoisómero ha demostrado ser afín por el enantiómero D-lactida, dando lugar a un polímero isotáctico quirál.⁵¹ En 2002, el grupo de J. Feijen describió la síntesis de un compuesto de aluminio análogo al anterior, también con un ligando tipo salen (Figura 1.32), que muestra una preferencia por el enantiómero L-lactida.⁵² Este ejemplo evidencia la influencia que ejerce la naturaleza del complejo, y por tanto, del ligando en la reactividad de dos compuestos monometálicos con el mismo metal.



Compuesto
de Spassky



Compuesto
de Feijen

Figura 1.32. Compuestos de aluminio estereoselectivos en la polimerización de *rac*-lactida.

Sin embargo, estas enantioselectividades se observan únicamente a bajas conversiones, mientras que a altas conversiones comienzan a incorporarse unidades de monómero enantioméricamente opuestas. La solución escogida por Feijen para lograr preparar un *estereocomplejo* fue emplear la mezcla racémica del compuesto descrito en la figura 1.32, de forma que cada uno de los enantiómeros del catalizador polimerizara uno de los isómeros disponibles del monómero, dando lugar a sistemas poliméricos formados por la mezcla racémica de ambos polímeros, PDLA y PLLA (sistema isotáctico quiral).⁵³ Sin embargo, como se ha citado anteriormente no se trata de la mejor estrategia para preparar *estereocomplejos* debido a las diferentes velocidades de cristalización.

En general, se ha observado que se consigue un elevado esterocontrol en la polimerización de lactida, para compuestos con ligandos tipo base de Schiff o β -diimino (Figura 1.33).

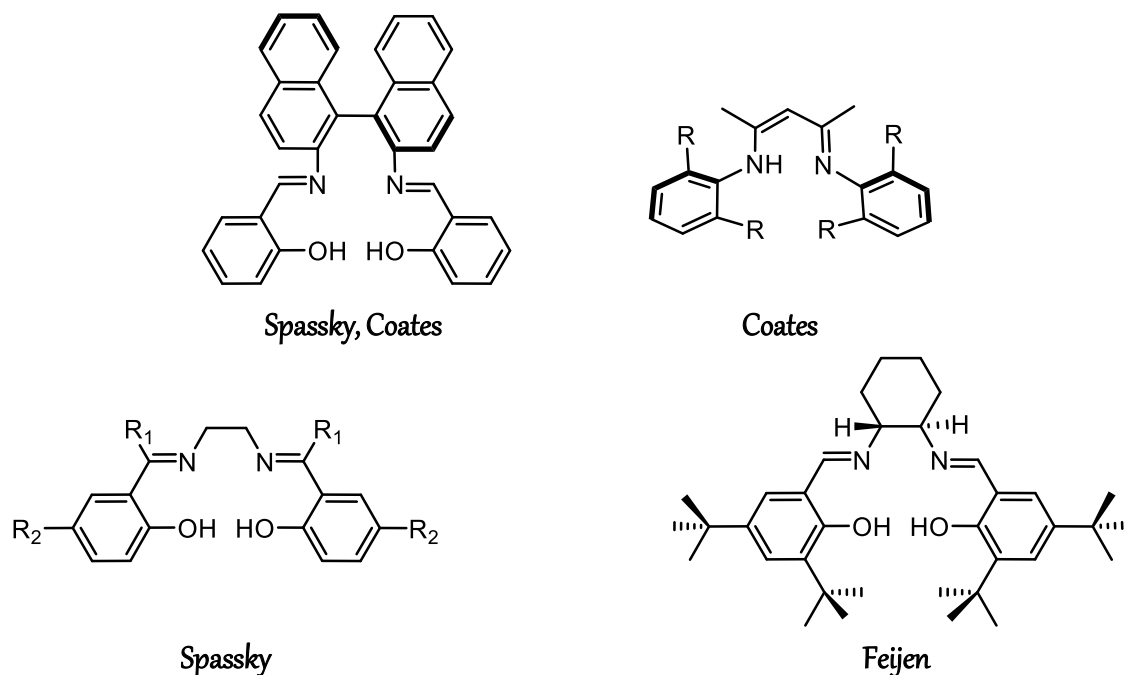
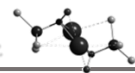


Figura 1.33. Precursores de ligando empleados en el control de la estereoselectividad en procesos de polimerización de lactida.⁵³

El grupo de investigación de Coates, ha preparado un derivado de zinc empleando el ligando β -diimino de la figura 1.33 que muestra un alto estereocontrol dando lugar a polilactida heterotáctica cuando se emplea *rac*-lactida como monómero de partida, polilactida sindiotáctica a partir de *meso*-lactida y polilactida isotáctica a partir de L-lactida en ausencia de epimerizaciones.⁵⁴

Recientemente, el grupo de investigación de Otero, ha diseñado una gama de ligandos de tipo escorpionato capaces de estabilizar compuestos de zinc, en los cuales una pequeña modificación permite un cambio en la tacticidad del polímero obtenido a partir de *rac*-lactida, lográndose la formación de polímeros heterotácticos o isotácticos.⁵⁵

Por otra parte, existen pocos compuestos de metales de los grupos principales estabilizados por coordinación de ligandos derivados de terpenos, empleados como catalizadores o iniciadores en la polimerización de *rac*-lactida.⁵⁶⁻⁵⁸ Se han descrito compuestos de magnesio y zinc con ligandos alcanfor y mentona que son activos en este proceso y muestran diastereoselectividad, con preferencia por la *meso*-lactida en una mezcla *meso:rac*, aunque no presentan enantioselectividad.⁵⁸

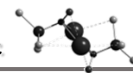
Cabe señalar, que cuando el comportamiento enantioselectivo es debido al empleo de catalizadores quirales, se interpreta que la polimerización transcurre por un mecanismo de “*enantiomorphic site control*”, donde la preferencia del monómero entrante viene determinada por el ligando. Mientras que cuando se obtiene el mismo resultado a partir de compuestos aquirales, se describe como un mecanismo de “*chain-end control*”, donde la configuración del último monómero insertado determina el centro estereogénico entrante. De esta forma, si el último centro quiral incorporado favorece la *meso*-inserción, el polímero resultante es isotáctico, mientras que si favorece la *rac*-inserción el polímero final es heterotáctico (cuando se emplea *rac*-lactida como monómero).⁵⁹⁻⁶¹

La selectividad del proceso se determina mediante la probabilidad de formar una nueva diada meso (P_m), en la que el monómero que se incorpora presenta la misma configuración del centro quiral de la terminación de cadena, o racémica (P_r) cuando la configuración es la opuesta. Estos valores se pueden calcular mediante RMN-¹³C o RMN-¹H homonuclear desacoplado. Los valores de P_m y P_r varían de 0 a 1, donde 1 representa una estereoquímica perfecta. Un polímero átactico presenta un valor de $P_m = 0,5 = P_r$.

En nuestro grupo de investigación se han preparado compuestos de litio, sodio y potasio con ligandos iminofenoxo que generan polilactidas heterotácticas, con valores de $P_r = 0,68-0,80$.⁶² En 2014, el grupo de investigación de J. Wu, describió la preparación de compuestos de sodio y potasio estabilizados con éteres corona capaces de generar polilactidas con valores de $P_m = 0,94$, aunque en tiempos largos, 16 horas de reacción.⁶³⁻⁶⁶

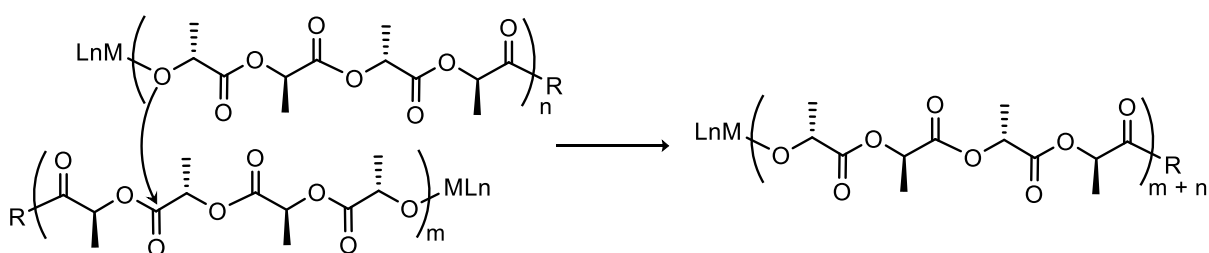
1.5.2. Mecanismos de polimerización de lactida.

En el comienzo del desarrollo de las polilactidas, éstas se preparaban por condensación de ácido láctico, pero en general este proceso da lugar a polímeros de bajos pesos moleculares y microestructuras poco definidas, además de altas polidispersidades. Estas características se deben a la existencia de procesos de

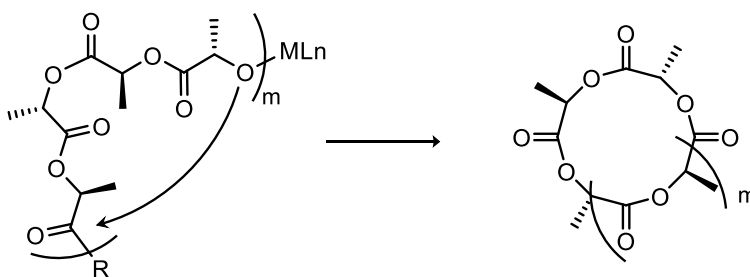


epimerización y transesterificación, los cuales son muy favorables bajo las condiciones de policondensación.. Actualmente, a nivel industrial uno de los catalizadores más utilizados para la síntesis de polilactida es el octanoato de estaño [SnOct₂], sin embargo, es bien conocido que en presencia de este catalizador también tienen lugar como reacciones secundarias procesos de transesterificación como los que se representan en el esquema 1.13 y de epimerización. En la transesterificación se produce un intercambio en las cadenas del polímero que puede ser intramolecular, generando polímeros cíclicos, o intermolecular dando lugar a polímeros con distintos pesos moleculares. Los procesos de transesterificación influyen en la distribución de masas moleculares dando lugar a altas polidispersidades (Esquema 1.13). En la epimerización, tiene lugar la racemización de los centros quirales, afectando a la estereoregularidad de la cadena polimérica.

Transesterificación intermolecular



Transesterificación intramolecular



Esquema 1.13. Posibles procesos de transesterificación de polilactida.

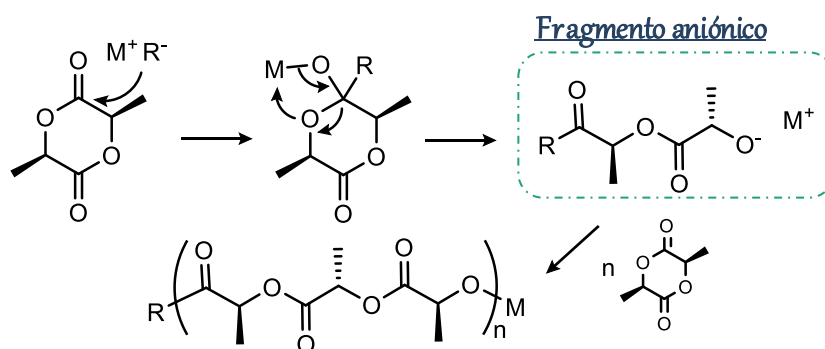
En 1932, Carothers describió una nueva metodología consistente en la apertura de anillo del monómero de lactida, el cual se genera de forma natural a partir de ácido láctico. Desde entonces, este mecanismo conocido como ROP (de sus siglas en inglés *Ring Opening Polymerization*) es el más estudiado para la polimerización controlada de lactida.⁶⁷ A pesar de que es posible lograr un mayor control en la polimerización

mediante ROP, también se pueden dar reacciones secundarias de epimerización y transesterificación si el catalizador empleado no contiene los ligandos adecuados (Esquema 1.13).

Existen varios tipos de mecanismos ROP, aunque su clasificación dependiendo de los autores es variable. Por lo general, se pueden diferenciar tres grandes grupos; polimerización nucleófila, aniónica y catiónica.⁶⁷

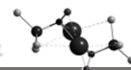
La polimerización nucleófila se da en ausencia de complejos metálicos. Se requiere una molécula orgánica con carácter nucleófilo que active el grupo carbonílico del monómero dando lugar a la apertura del anillo y otra especie prótica que ceda el protón al extremo final de la cadena. Muchas enzimas del tipo lipasas dan lugar a la polimerización de lactida a través de este mecanismo.

En el caso de la polimerización aniónica, este mecanismo tiene lugar cuando se emplean como iniciadores compuestos metálicos con cierto carácter iónico como son los derivados de metales alcalinos, MR. En este caso el anión R^- realiza el ataque nucleófilo sobre el grupo carbonilo y se forma un fragmento aniónico responsable de la propagación de la polimerización (Esquema 1.14).



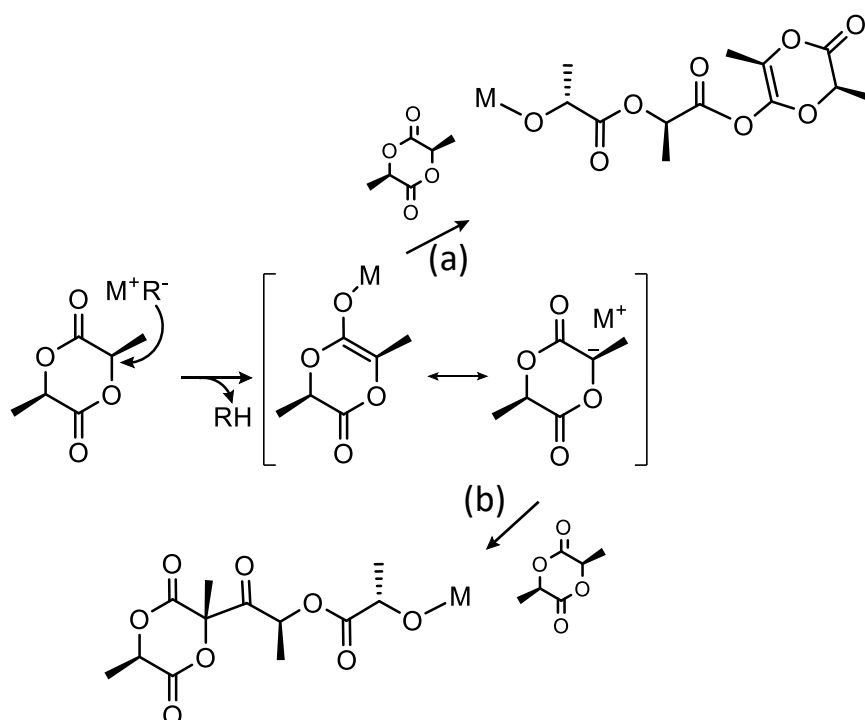
Esquema 1.14. Mecanismo de polimerización aniónica empleando compuestos del tipo MR.

Es un mecanismo poco utilizado, pues los polímeros obtenidos presentan bajas tacticidades y altas polidispersidades. Sin embargo, se puede considerar que muestra algunas ventajas respecto al resto, como su alta velocidad de reacción. Además, no se



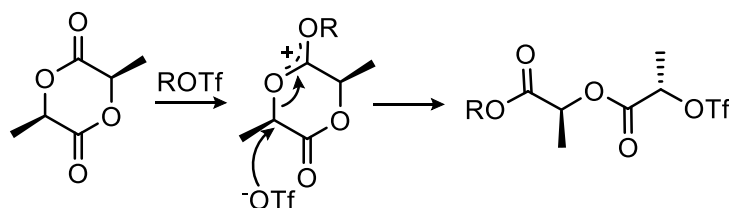
requiere la presencia de metales pesados o de transición que puedan contaminar las muestras finales, limitando así su uso en aplicaciones médicas.

Otros autores describen el mecanismo de polimerización aniónica como aquel en el que tiene lugar la desprotonación del monómero, tal y como se muestra en el esquema 1.15, generando un enolato de lactida, el cual presenta dos formas resonantes. Cualquiera de estas dos formas puede iniciar la propagación de la polimerización dando lugar a dos polímeros con terminaciones de cadena diferentes.



Esquema 1.15. Mecanismo de polimerización aniónica por desprotonación del monómero.

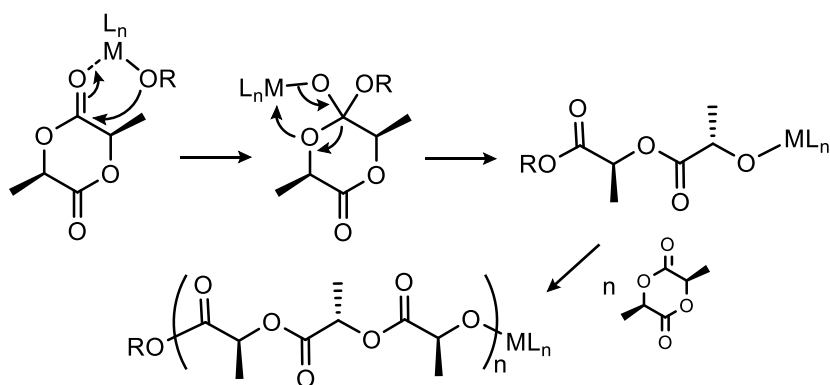
En la polimerización de lactida por mecanismo catiónico (Esquema 1.16), tiene lugar la formación de fragmentos catiónicos causantes de la propagación del proceso. Este mecanismo se ha observado cuando se emplean como iniciadores derivados triflato como el ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de metilo.⁶⁸



Esquema 1.16. Mecanismo de polimerización catiónica.

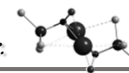
Los dos mecanismos ROP más frecuentes en la producción de PLA, tanto a nivel industrial como en investigación, son los denominados de coordinación inserción y de monómero activado.

En el mecanismo de coordinación inserción se emplean, generalmente, complejos metálicos con carácter de ácido de Lewis como iniciadores, por ejemplo, compuestos de aluminio o zinc. En un primer paso tiene lugar la coordinación del monómero al centro metálico, de esta forma, aumenta la electrofilia del carbono carbonílico favoreciendo el ataque nucleófilo de uno de los ligandos del complejo sobre éste. Normalmente, el ligando que actúa como nucleófilo es de tipo alcoxo o amido (Esquema 1.17).⁶⁹



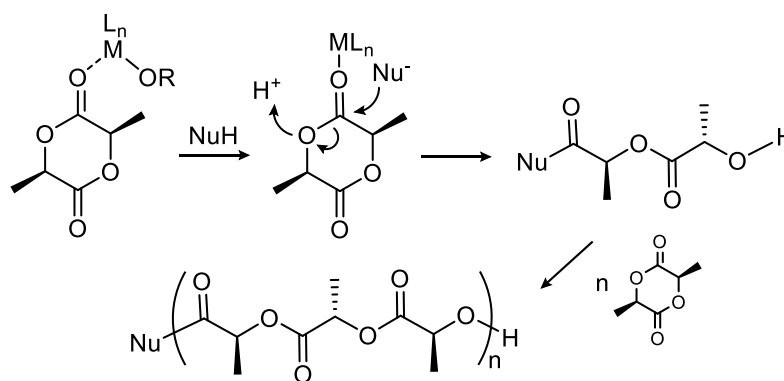
Esquema 1.17. Polimerización de lactida por el mecanismo de coordinación inserción.

En un segundo paso, se considera que el monómero se inserta en el enlace M-ligando y tras una reorganización electrónica se produce la apertura del ciclo dando lugar a un fragmento activado responsable de la propagación de la polimerización. Las cadenas poliméricas preparadas a partir de este mecanismo presentan el ligando del



complejo que realiza el ataque nucleófilo en uno de los extremos finales de la cadena, en el otro extremo generalmente se forma un grupo hidróxido tras la hidrólisis del enlace O-ML_n.

El mecanismo de monómero activado es similar al anterior, con la diferencia de que es un coiniador de naturaleza orgánica el que realiza el ataque nucleófilo sobre el grupo carbonilo (Esquema 1.18). Generalmente para compuestos metálicos se emplea alcohol bencílico (BnOH) como agente nucleófilo, por lo que, el polímero final presenta un grupo bencilo y un grupo hidroxilo como terminaciones de cadena. Este mecanismo se podría considerar como una polimerización nucleófila asistida por un complejo metálico



Esquema 1.18. Mecanismo de polimerización de lactida por monómero activado.

1.6 ESTUDIOS DE POLIMERIZACIÓN CON LOS DERIVADOS HOMOMETÁLICOS PREPARADOS.

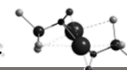
Uno de los objetivos principales de esta Tesis Doctoral es analizar la actividad en el proceso de polimerización de *rac*-lactida de los derivados de metales alcalinos, aluminio y zinc sintetizados. Este estudio nos permitirá evaluar el efecto de la naturaleza del metal y del ligando en el mecanismo del proceso de polimerización, así como en las propiedades del polímero final.

Para lograr este objetivo, se han llevado a cabo ensayos preliminares con los compuestos **1-19**. De modo general se ha observado que los derivados de metales alcalinos son iniciadores más eficaces que los compuestos de aluminio y zinc. Los estudios realizados nos han conducido a seleccionar los derivados **1-14** debido a que presentan mejores actividades y son por ello, buenos candidatos para la realizar un análisis más detallado del proceso de polimerización de lactida.

Las reacciones de polimerización han sido realizadas en tolueno seco y en THF en los casos en los que se ha decidido estudiar la influencia del disolvente. Además, se ha evaluado el efecto de la presencia de alcohol bencílico como coiniciador en el mecanismo de reacción y en las propiedades de los polímeros obtenidos. Los datos obtenidos se han distribuido en cuatro bloques, atendiendo al ligando empleado, (-ONL1), (-ONL2), (-HL4 ó L4) y (-ONL3).

Los valores de masa molecular y polidispersidad (PDI) han sido determinados empleando técnicas de cromatografía por exclusión de tamaños SEC (de sus siglas en inglés, *Size-Exclusion Chromatography*). La columna cromatográfica empleada se ha acoplado a un detector refractómetro diferencial RI que proporciona la concentración de la muestra y a un detector multiángulo de luz (MALLS). La utilización conjunta de ambos detectores permite determinar el peso molecular y el tamaño del polímero sin necesidad de utilizar un patrón de calibración. Para ello, es necesario conocer el dn/dc (incremento del índice de refracción con la concentración) del polímero, en este caso, la polilactida presenta un valor de dn/dc de 0,045 en THF. Estos experimentos han sido realizados en el CAI de la Universidad de Alcalá en colaboración con la Dra. Paula Ortega. En algunos casos la determinación de pesos moleculares también se ha realizado mediante resonancia magnética nuclear de protón mediante la integración de las señales.

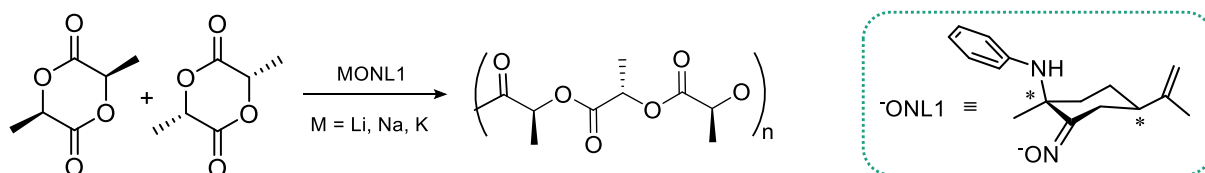
Asimismo, la tacticidad del polímero (P_m , probabilidad diada meso) ha sido determinada por RMN- 1H homonuclear desacoplado y por RMN- ^{13}C , según se describe en bibliografía.^{70,71}



1.6.1. Compuestos con el ligando -ONL1.

En el apartado 1.2 de este capítulo hemos descrito que el ligando -ONL1 contiene como fragmento arilo un grupo fenilo, el cual puede girar en torno a sí mismo. De esta forma, consideramos que -ONL1 presenta un grado de libertad.

En el esquema 1.19 se representa la reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **1-3** y **10** preparados a partir del precursor de ligando con grupo fenilamina, HONL1 como iniciadores del proceso. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.14.



Esquema 1.19. Reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **1-3** y **10** como iniciadores.

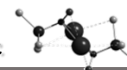
Los datos recogidos en la tabla 1.14 muestran que el compuesto de litio **1**, en ausencia de coiniciador BnOH, da lugar a una conversión del 5% en tolueno a 25 °C (entrada 1). De acuerdo con los datos de caracterización discutidos anteriormente, al tratarse del metal más pequeño, en disolventes poco coordinantes, se forman agregados que limitan la disponibilidad del metal para iniciar la polimerización. Para evitar este fenómeno de agregación, se llevó a cabo el ensayo de polimerización en THF, ya que al tratarse de un disolvente más polar y coordinante se ve desfavorecida la agregación del compuesto homometálico **1**, posibilitando la iniciación de la reacción de polimerización. Sin embargo, este fenómeno genera un efecto secundario, pues la presencia de un disolvente dador compite con el monómero por la coordinación al centro metálico, lo que puede conducir que se requieran tiempos mayores de reacción, o que, incluso, no tenga lugar la reacción. Se observa que el compuesto **1** en THF a 25 °C es activo generando polímeros de bajo peso molecular con conversiones del 20 % transcurridos 40 minutos de reacción (entrada 2). Los productos obtenidos, en estas condiciones, son de peso molecular inferior al límite de detección de la columna empleada en el sistema de caracterización, por lo que no se logró medir la masa molecular.

Tabla 1. 14. Resultados en la polimerización de lactida empleando los compuestos **1-3** y **10**.

	M	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{teo} ^b (Da)	Mm _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
1	Li (1)	tol	1/100/0	25	40	5	720	-	-	0,5
2	Li (1)	THF	1/100/0	25	40	20	2.880	-	-	0,5
3	Na (2)	tol	1/100/0	25	5	100	14.404	20.090	1,40	0,5
4	Na (2)	tol	1/100/1	25	5	100	14.511	9.603	1,65	0,5
5	K (3)	tol	1/100/0	25	2	100	14.404	38.100	1,55	0,5
6	K (3)	tol	1/100/1	25	2	100	14.511	18.540	1,36	0,5
7	K (3)	tol	1/100/0	0	25	100	14.404	43.100	1,51	0,5
8	K·corona (10)	tol	1/100/0	25	2	99	14.260	25.860	1,45	0,5
9	K·corona (10)	tol	1/100/1	25	2	99	14.368	-	-	0,5
10	K·corona (10)	tol	1/100/0	-70	180	-	-	-	-	-

Condiciones: 50 μmol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b Mn = Mm(LA) x Conversión x ([LA]/[inic.]) o Mn = [Mm(LA) x (Conversión/nº eq. BnOH) x ([LA]/[inic.])] + Mm(BnOH). ^c Obtenido por GPC-MALLS en THF. ^d Obtenido por RMN-¹H *homodecoupling* y RMN-¹³C.

Los compuestos de sodio y potasio **2** y **3**, en ausencia de coiniador BnOH, resultan ser muy activos ya que alcanzan conversiones cercanas a la totalidad en tiempos bajos (2-5 minutos) a 25 °C (entradas 3 y 5). El compuesto **3** muestra una actividad del 100 % de conversión incluso a 0 °C al cabo de 25 minutos de reacción (entrada 7). En todos los casos se obtienen polímeros con masas moleculares experimentales mayores a las calculadas teóricamente y este comportamiento es más acusado a baja temperatura. Probablemente, esto puede ser debido a la tendencia que muestran estos compuestos a formar agregados, de manera que, al disminuir la temperatura se ve favorecida la agregación del compuesto. Este efecto provocaría que algunos centros metálicos quedasen inaccesibles al monómero lo que daría lugar a la iniciación de un número menor de cadenas que finalmente conduciría a la formación de polímeros con un mayor



tamaño. Este efecto dependiente de la temperatura queda reflejado en la representación del peso molecular frente al tiempo de elución. Los cromatogramas muestran cómo la polimerización a 0 °C (curva morada) genera polímeros de mayor peso molecular que aparecen a menores tiempos de elución (Figura 1.34).

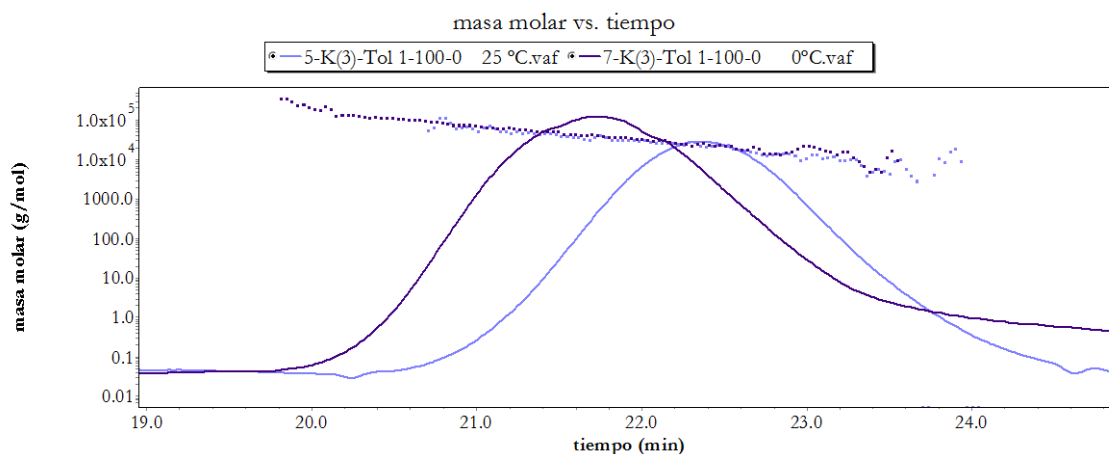


Figura 1.34. Cromatograma de GPC-MALLS de los polímeros preparados en las condiciones descritas en las entradas 5 y 7 de la tabla 1.14.

Así pues, se puede concluir que el comportamiento observado en disolución de estos compuestos afecta en gran medida a las propiedades de los polímeros finales.

Cuando las reacciones de polimerización se realizan con los compuestos **2** y **3** en presencia de BnOH como coiniador (entradas 4 y 6) se obtienen conversiones similares a las descritas en ausencia de coiniador, mientras que los valores de peso molecular de los polímeros obtenidos disminuyen.

Los valores de PDI (1,36-1,65) ponen de manifiesto que el proceso de polimerización transcurre con un control moderado respecto a la ausencia de reacciones secundarias. Asimismo, teniendo en cuenta los valores de P_m (0,5) se deduce que estos compuestos no presentan estereocontrol en el proceso, dando lugar a polímeros atácticos.

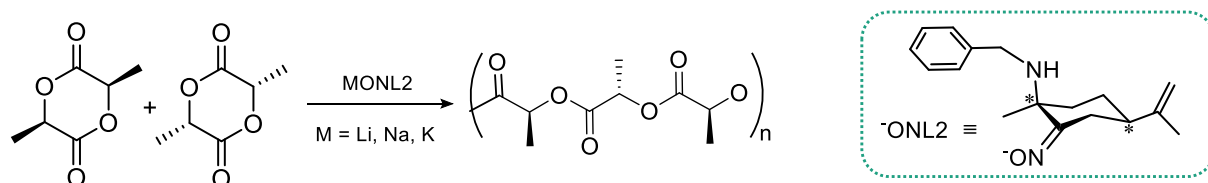
Para mejorar el esterocontrol del proceso se llevaron a cabo estudios a baja temperatura con el compuesto **3**, pero perdía su actividad al disminuir la temperatura. Por ello se preparó el compuesto **10** con un éter corona para intentar evitar procesos de agregación al bajar la temperatura dado que en este caso la presencia del éter corona

contribuye a saturar la esfera de coordinación del átomo de potasio. Este compuesto **10** es activo en la polimerización del monómero en ausencia (entrada 8) y en presencia de coiniciador (entrada 9) obteniéndose conversiones de 99 % en dos minutos a 25 °C. Se llevó a cabo la reacción de polimerización a -70 °C. Sin embargo, en estas condiciones el compuesto **10** es inactivo (entrada 10). De hecho, el comportamiento es análogo al del compuesto **3**, de modo que, si en efecto la formación de cadenas más largas se debe a procesos de agregación, en el caso del compuesto **10** se seguiría produciendo esta agregación incluso en presencia del éter corona.

1.6.2. Compuestos con el ligando -ONL2.

Siguiendo el mismo criterio aplicado para el ligando -ONL1, el fragmento -ONL2 contiene dos grados de libertad, pues el grupo bencilo puede girar en torno al anillo aromático y al grupo metileno.

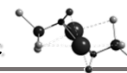
El esquema 1.20 muestra la reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **4-6** como iniciadores del proceso. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.15.



Esquema 1.20. Reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **4-6** como iniciadores.

Tabla 1.15. Resultados en la polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **4-6**.

	M	dte	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{teo} ^b (Da)	Mm _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
11	Li (4)	tol	1/100/0	25	40	0	-	-	-	-



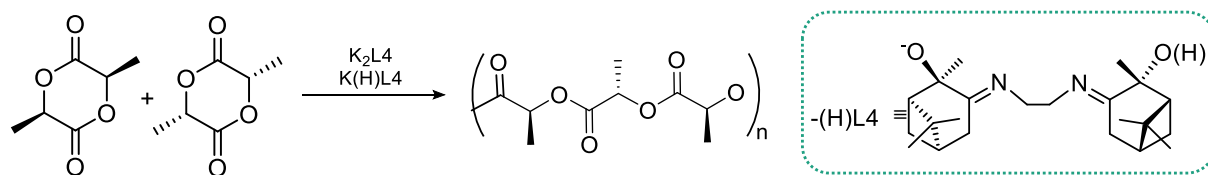
12	Li (4)	tol	1/100/1	25	40	0	-	-	-	-
13	Na (5)	tol	1/100/0	25	5	100	14.404	26.900	1.43	0,5
14	Na (5)	tol	1/100/1	25	5	100	14.511	20.022	1.36	0,5
15	K (6)	tol	1/100/0	25	2	100	14.404	25.750	2.21	0,5
16	K (6)	tol	1/100/1	25	2	100	14.511	19.410	1.57	0,5

Condiciones: 50 μ mol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b $M_n = M_m(LA) \times \text{Conversión} \times ([LA]/[inic.])$ o $M_n = [M_m(LA) \times (\text{Conversión}/n^\circ \text{ eq. BnOH}) \times ([LA]/[inic.])]$ + $M_m(\text{BnOH})$. ^c Obtenido por GPC-MALLS en THF. ^d Obtenido por RMN-¹H *homodecoupling* y RMN-¹³C.

De los datos obtenidos se concluye que, el compuesto **4** es inactivo en la reacción de polimerización en tolueno (entradas 11 y 12). Los compuestos **5** y **6** catalizan la polimerización de *rac*-lactida en ausencia (entradas 13 y 15, tabla 1.15) y en presencia (entradas 14 y 16, tabla 1.15) del coiniador BnOH. De nuevo, los valores de los pesos moleculares obtenidos son superiores a los determinados teóricamente. Asimismo, los datos de P_m reflejan un control de la tacticidad del polímero nulo. Estas características indican una actividad y selectividad análogas a las observadas para los compuestos **1-3** y por tanto, la incorporación de un grado de libertad extra en el ligando no influye en el control de la entrada del monómero.

1.6.3. Compuestos con los ligandos derivados de H_2L_4 .

La reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **13** y **14** como iniciadores del proceso se representa en el esquema 1.21. Los derivados **13** y **14**, han sido preparados a partir del precursor de ligando H_2L_4 derivado de pineno (tetradentado). El compuesto **13** presenta el ligando monodesprotonado -HL₄, mientras que, el compuesto **14** posee el ligando doblemente desprotonado -L₄. Los estudios de caracterización del mismo han determinado una estructura octanuclear para **13** y polinuclear para **14** en disolución de C_6D_6 . Los resultados obtenidos en la polimerización de *rac*-lactida se muestran en la tabla 1.16.



Esquema 1.21. Reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando como iniciadores los compuestos homometálicos de potasio derivados de pineno.

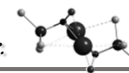
Tabla 1.16. Resultados en la polimerización de lactida empleando los compuestos **13** y **14**.

	M	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{teo} ^b (Da)	Mm _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
17	K (13)	tol	1/100/0	25	5	100	14.404	52.462	1,42	0,5
18	K (13)	tol	1/100/1	25	5	100	14.511	61.640	1,256	0,5
19	K (14)	tol	1/100/0	25	3	100	14.404	88.510	1,21	0,5
20	K (14)	tol	1/100/1	25	3	100	14.511	17.000	1,60	0,5
21	K (14)	tol	1/200/0	25	5	99,9	28.779	107.000	1,41	0,5

Condiciones: 50 μmol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b Mn = Mm(LA) x Conversión x ([LA]/[inic.]) o Mn = [Mm(LA) x (Conversión/nº eq. BnOH) x ([LA]/[inic.]) + Mm(BnOH)]. ^c Obtenido por GPC-MALLS en THF. ^d Obtenido por RMN-¹H *homodecoupling* y RMN-¹³C.

Ambos compuestos presentan una elevada actividad, logrando conversiones completas en tiempos muy cortos. Las características de la reacción de polimerización realizadas con el compuesto **13** son muy similares, tanto en ausencia como en presencia de coiniador BnOH (entradas 17 y 18). Los polímeros obtenidos presentan un elevado peso molecular con polidispersidades bajas o moderadas, por lo que se puede decir que, como en el caso de los compuestos **2** y **3** ejercen un gran control en el proceso de polimerización, respecto a la ausencia de reacciones secundarias. Sin embargo, la estereoselectividad del proceso es muy baja ($P_m = 0,5$), como también sucedía para los compuestos **2** y **3**.

La figura 1.35 muestra los cromatogramas para los dos tipos de polímeros obtenidos a partir del compuesto **13**, en ausencia (entrada 17) o en presencia (entrada 18) de coiniador, concluyendo que, en este caso, la presencia de BnOH ejerce un efecto



muy pequeño sobre el peso molecular del polímero final, ya que el tiempo de retención en la columna para ambos polímeros similar y por tanto el peso molecular es análogo.

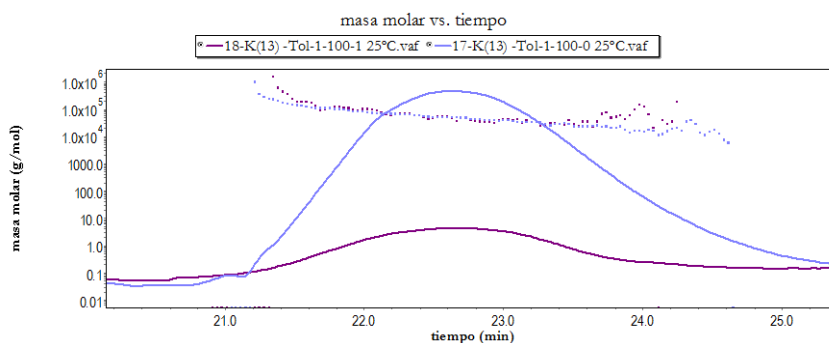


Figura 1.35. Cromatograma de GPC-MALLS para los polímeros obtenidos en las condiciones descritas en las entradas 17 y 18.

Sin embargo, cuando se emplea el compuesto **14** la adición de coiniador (entrada 20) genera un polímero de peso molecular mucho más bajo que cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de BnOH (entrada 19). De la misma manera que en el caso anterior, este comportamiento queda claramente reflejado en el cromatograma obtenido (Figura 1.36).

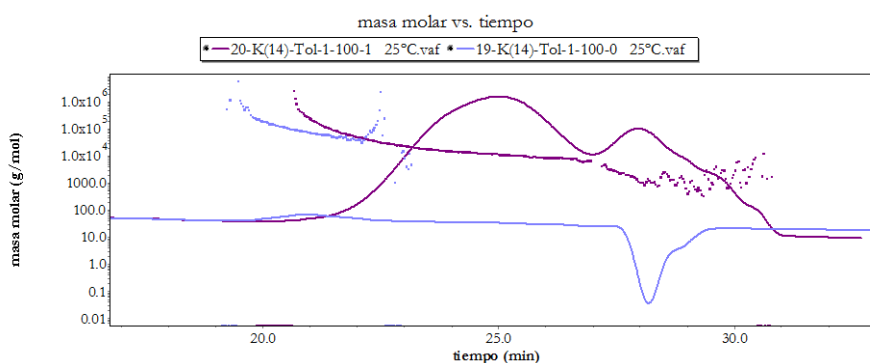


Figura 1.36. Cromatograma de GPC-MALLS para los polímeros obtenidos en las condiciones descritas en las entradas 19 y 20.

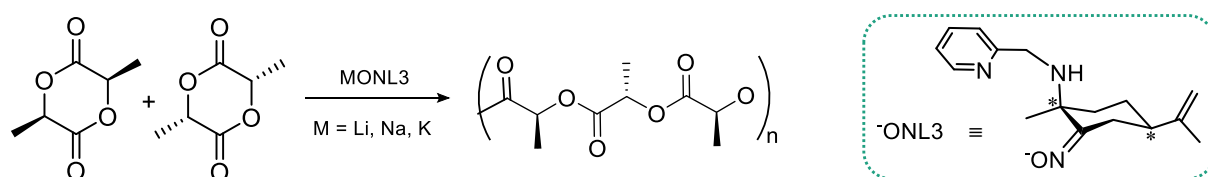
En la figura 1.36 se representan los cromatogramas obtenidos para el polímero preparado en ausencia de BnOH (azul) y con coiniador (morado). En ausencia de coiniador (azul) se observa que a volúmenes de elución pequeños aparece un pico que indica la presencia de polímero con pesos moleculares altos. En presencia de BnOH (morado), se obtienen dos picos de concentración. El primero de ellos se corresponde

con el polímero de peso molecular de 17.000 Da, mientras que el segundo pico a mayores tiempos de elución indica la presencia de oligómeros, lo que impide su detección en MALLS. La diferencia en el tiempo de elución de las curvas en azul y en morado refleja la gran diferencia de pesos moleculares entre ambos polímeros. Cabe destacar que cuando se lleva a cabo la reacción en proporción 1:200 se obtienen polímeros con pesos moleculares muy elevados, 107000 Da, en tan sólo 5 minutos (entrada 21).

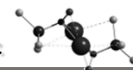
1.6.4. Compuestos con el ligando -ONL₃.

El ligando -ONL₃ presenta un punto de anclaje adicional debido a la presencia del grupo piridina. Los estudios en disolución han mostrado que la coordinación del átomo de nitrógeno piridínico al centro metálico influye en la nuclearidad del compuesto final. Además, en estado sólido se ha observado que se coordina al centro metálico en los compuestos de zinc aislados. Por ello, cabe esperar que la coordinación del grupo piridina al metal afecte considerablemente no sólo a la estructura en disolución sino también a su reactividad en la polimerización de lactida.

La reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **7-9** como iniciadores del proceso se representa en el esquema 1.22 y los resultados obtenidos en la tabla 1.17.



Esquema 1.22. Reacción de polimerización de *rac*-lactida empleando los compuestos **7-9** como iniciadores.

**Tabla 1.17.** Resultados en la polimerización de lactida empleando los compuestos **7-9**.

	M	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{teo} ^b (Da)	Mm _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
22	Li (7)	tol	1/100/0	25	40	0	0	-		0,5
23	Li (7)	THF	1/100/0	25	40	45	12.963	-		0,5
24	Na (8)	tol	1/100/0	25	2	70	10.083	27.450	1,62	0,5
25	Na (8)	tol	1/200/0	25	25	65	18.725	101.900	1,39	0,5
26	Na (8)	tol	1/300/0	25	5	62	26.791	90.720	1,21	
27	Na (8)	tol	1/300/1	25	2	59	25.495	48.540	1,58	
28	K (9)	tol	1/100/0	25	2	58	8.354	16.052	1,52	0,6
29	K (9)	tol	1/200/0	25	3	60	17.284	106.800	1,73	-
30	K (9)	tol	1/200/0	-30	25	65	18.725	44.350	1,46	-
31	K (9)	tol	1/300/0	25	5	62	26.791	26.440	1,74	-
32	K (9)	tol	1/300/0	0	6	59	25.495	73.850	1,41	-
33	K (9)	tol	1/300/1	25	2	59	25.603	31.670	1,53	0,5
34	K (11)	tol	1/100/0	25	2	100				0,6

Condiciones: 50 μmol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b Mn = Mm(LA) x Conversión x ([LA]/[inic.]) o Mn = [Mm(LA) x (Conversión/nº eq. BnOH) x ([LA]/[inic.])] + Mm(BnOH). ^c Obtenido por GPC-MALS en THF. ^d Obtenido por RMN-¹H *homodecoupling* y RMN-¹³C.

Las diferencias más considerables que presentan estos derivados con el ligando de fragmento piridínico frente a los resultados obtenidos con los compuestos descritos anteriormente, son las menores conversiones a tiempos de reacción similares. El compuesto **7** es inactivo cuando la reacción se realiza en tolueno (entrada 22), mientras que es activo con conversiones del 45 % cuando la reacción se lleva a cabo en THF a 25 °C durante 40 minutos (entrada 23).

Los compuestos **7-9** presentan la misma tendencia que los compuestos anteriores a dar polímeros con masas moleculares mayores a las teóricas, obteniéndose los valores

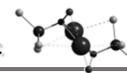
más altos de pesos moleculares, superiores a 100000 Da, cuando se utiliza una relación iniciador:monómero 1:200 sin coiniador y a temperatura ambiente (entradas 25 y 29).

El compuesto de potasio **9** a diferencia de **3**, que presenta un sustituyente fenilo en el ligando, tiende a generar polímeros ligeramente isotácticos, con valores de P_m (probabilidad diada *meso*) en torno a 0,6 (entrada 28). Un aumento en la isotacticidad significa una mayor afinidad del catalizador por uno de los enantiómeros de lactida que por el otro. A la vista de este resultado y con el fin de mejorar el control de la estereoselectividad del proceso, ampliamos los estudios con el complejo **9**, llevando a cabo ensayos, en relación 1:100 iniciador:monómero, a -30 , -50 y -70 °C. Sin embargo, a medida que disminuye la temperatura de reacción, disminuye la conversión de monómero siendo nula a -70 °C. Este efecto puede de nuevo atribuirse al fenómeno de agregación observado a baja temperatura para este compuesto **9** (Figura 1.10).

Los compuestos **11** y **12** se pueden considerar derivados del complejo **9**, pero que además del ligando –ONL3 contienen un ligando éter corona y criptando respectivamente, y fueron preparados con la intención de saturar la esfera de coordinación del átomo de potasio y así evitar la formación de aglomerados.

El compuesto $[K(\text{criptando-222})(\text{ONL3})]_x$ (**12**) no es activo en la polimerización de lactida. Habitualmente en los derivados de potasio con el fragmento criptando el metal está totalmente encapsulado y la falta de actividad en este caso puede atribuirse precisamente a este hecho e indicaría que la presencia de un metal accesible al monómero es necesaria para que tenga lugar la reacción de polimerización, siendo el anión del ligando por sí solo incapaz de iniciar este proceso. Por el contrario, el complejo $[K(18\text{-corona-6})(\text{ONL3})]_x$ (**11**) si es activo frente a la lactida (entrada 34) y da lugar a valores de P_m similares a los observadas para el compuesto **9**, en las mismas condiciones descritas para el experimento de la entrada 28.

Los estudios anteriormente comentados para mejorar el stereocontrol de la reacción de polimerización con el complejo **9** a bajas temperaturas no dieron el resultado esperado. Por ello y teniendo en cuenta las similitudes y diferencias entre los complejos **9** y **11**, se decidió estudiar el comportamiento de **11** a baja temperatura. De esta forma, se realizaron con el compuesto **11** los mismos experimentos que para **9** a -30 , -50 y -70



°C. A diferencia de los casos anteriores, los mejores resultados se obtienen ahora a -70 °C. Por ello, cabe esperar que en este caso no se haya producido la agregación a baja temperatura. Como se muestra en la tabla 1.18, con el compuesto **11**, las conversiones son prácticamente totales y a medida que disminuye la temperatura, mejora considerablemente la tacticidad del polímero, consiguiéndose a -70 °C un esterocontrol de la polimerización muy elevado. De esta manera, se lograron aislar polímeros altamente isotácticos con valores de P_m en el intervalo de 0,85-0,93, del orden de los mejores valores recogidos en bibliografía para polilactidas generadas a partir de *rac*-lactida con compuestos de potasio. Resaltar que, además, el compuesto **11** logra este resultado en tiempos muchos menores que los descritos previamente.^{63,66}

Tabla 1.18. Resultados en la polimerización de lactida empleando el compuesto (1*S*,4*R*)-**11**.

	M	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{teo} ^b (Da)	Mn _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
35	K·corona	tol	1/100/0	−70	180	100	14.403	-	-	0,85
36	K·corona	tol	1/100/1	−70	100	100	14.511	-	-	0,89
37	K·corona	tol	1/100/5	−70	30	100	2.989	2.304 ^b	-	0,86
38	K·corona	tol	1/100/10	−70	10	100	1.548	1.080	-	0,93

Condiciones: 50 μ mol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b Mn = Mm(LA) x Conversión x ([LA]/[inic.]) o Mn = [Mm(LA)] x (Conversión/n° eq. BnOH) x ([LA]/[inic.]) + Mm(BnOH). ^c Obtenido por GPC-MALS en THF. ^d Obtenido por RMN-¹H *homodecoupling* y RMN-¹³C.

En este caso, no se ha logrado determinar el peso molecular de los polímeros obtenidos por GPC. Esto se debe a que el valor de la variación de refracción con respecto a la concentración (dn/dc) es muy pequeño para polímeros de polilactida, mientras que la concentración necesaria para determinar el peso molecular del polímero, en el detector MALLS, debe ser muy alta. La elevada isotacticidad de los polímeros obtenidos en estas condiciones los convierte en materiales más insolubles que el resto de polímeros preparados. Así pues, debido a esta insolubilidad no se han logrado las condiciones idóneas para determinar su tamaño. Los datos que se recogen en la tabla

1.18 han sido obtenidos por resonancia magnética nuclear e indican que en presencia de un exceso de coiniador (entradas 37 y 38) se obtienen polímeros de bajo peso molecular formados por cadenas de 16 y 7 unidades de monómero aproximadamente.

Estudio de la inducción asimétrica con el compuesto [K(18-corona-6)(ONL3)]_x (11).

Conviene indicar que todos los experimentos descritos y comentados hasta el momento con el compuesto **11** se han realizado con el enantiómero (1*S*,4*R*)-**11**. A la vista de los resultados obtenidos para los valores de P_m , y principalmente los realizados a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, se puede decir que el compuesto (1*S*,4*R*)-**11** es capaz de polimerizar de forma cinética selectivamente los enantiómeros de la *rac*-lactida, dando lugar a un polímero isotáctico con estructura multibloque.

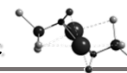
Así pues, con el fin de determinar cuál de los dos enantiómeros del monómero polimeriza cinéticamente de forma más favorable, se ampliaron los estudios, llevando a cabo diferentes ensayos a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ con ambos enantiómeros del compuesto **11**, (1*S*,4*R*)-**11** y (1*R*,4*S*)-**11** empleando L-lactida y *rac*-lactida como monómeros. Los resultados obtenidos en estos experimentos se recogen en la tabla 1.19.

Tabla 1.19. Resultados en la polimerización de lactida empleando el compuesto (1*S*,4*R*)-**11** y (1*R*,4*S*)-**11**.

Compuesto	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)
39 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	-70	180	100
40 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	5	100
41 (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	120	63

Condiciones: 50 μmol de iniciador, 5mL Tol, [iniciador]=0,01M.

^a Obtenido por RMN-¹H.



El compuesto (1*S*,4*R*)-**11** es capaz de polimerizar el enantiómero *levo* del monómero con una conversión completa en cinco minutos (entrada 40). Sin embargo, para lograr la misma conversión cuando se emplea *rac*-lactida se requieren 180 minutos, 36 veces más el tiempo necesario para el ensayo anterior (entrada 39). Por otro lado, el enantiómero opuesto del derivado **11**, (1*R*,4*S*)-**11**, lleva a cabo la polimerización del monómero L-lactida de una forma mucho más lenta y con actividades menores, con una conversión del 63 % en 120 minutos (entrada 41). Estos resultados nos permiten proponer que el derivado (1*S*,4*R*)-**11** polimeriza cinéticamente de forma más favorable el enantiómero *levo* del monómero lactida.

Tal y como se ha citado, el objetivo de muchos grupos de investigación es lograr polilactida isotáctica a partir de *rac*-lactida con el fin de obtener *estereocomplejos* con mejores propiedades térmicas que las correspondientes PLLA o PDLA isotácticas.

La formación de *estereocomplejos* se puede lograr a partir de diferentes métodos físicos como la precipitación, cristalización, compresión, etc, pero también puede tener lugar durante el proceso de polimerización debido a un estereocontrol de la reacción. Para determinar la formación de estos sistemas se pueden emplear varias técnicas:

- DSC, se observan mayores temperaturas de fusión (T_m) y de transición vítrea (T_g). Las temperaturas de fusión obtenidas aportan información sobre la pureza del polímero y el grado de tacticidad. Es el método más eficaz y más empleado.
- IR y Raman, se pueden ver desplazamientos en las frecuencias correspondientes a los grupos carbonilo y metilo por consecuencia de la formación de puentes de hidrógeno.
- RMN- ^1H y ^{13}C , por espectroscopía de protón puede observarse la aparición de señales anchas solapadas con las resonancias correspondientes al polímero. En carbono la aparición a campo bajo de una señal a 173,3 ppm confirma la formación de *estereocomplejos*.
- Light Scattering (LS), la agregación de las cadenas poliméricas da lugar a un aumento considerable en el tamaño observado.
- Viscosimetría, medidas reológicas, SEM, TEM etc,

De entre estas técnicas se escogió la primera de ellas, de modo que se realizaron medidas de DSC para determinar los valores de las temperaturas de fusión de algunos

polímeros seleccionados y analizar si tiene lugar la formación de *estereocomplejos* en la polimerización o en la recrystalización de dichos polímeros. En concreto se seleccionaron los polímeros descritos en las entradas 34, 37, 39, 40 y 41. La figura 1.37 muestra las curvas obtenidas y la tabla 1.20 recoge los valores de T_m , condiciones y conversión de los polímeros seleccionados.

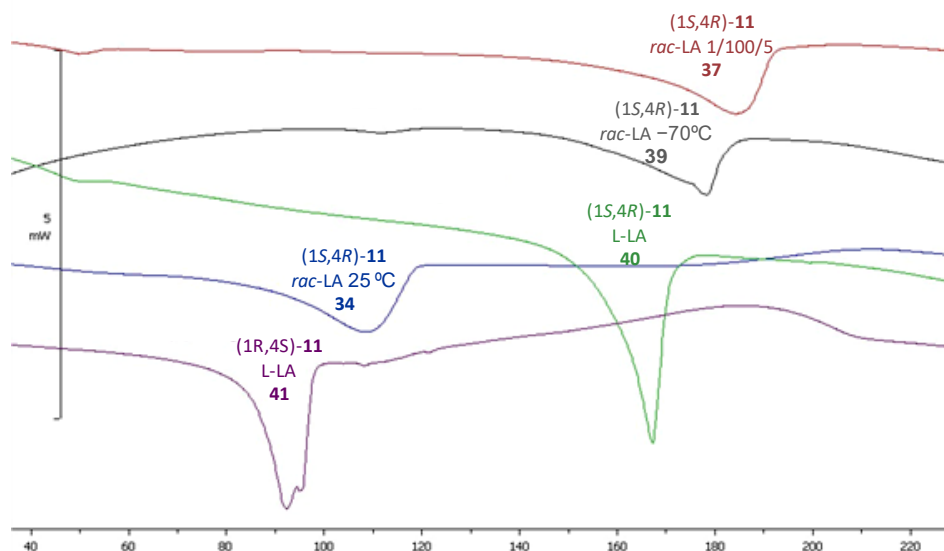
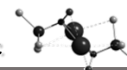


Figura 1.37. Experimentos de DSC.

El polímero preparado en la entrada 40, se obtiene a partir de L-lactida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se realizó el estudio de DSC de dicho polímero para tomarlo como referencia y determinar la posible formación de *estereocomplejos*. La temperatura de fusión obtenida para esta poli-L-lactida es $167\text{ }^{\circ}\text{C}$, que entra dentro del valor descrito para un polímero isotáctico puro.⁴⁵ Esto es indicativo de que en presencia del derivado **11** la reacción de polimerización se produce de modo altamente controlado sin que haya procesos de epimerización donde se inviertan los centros estereogénicos.

Para los polímeros preparados a partir de *rac*-lactida (entradas 37 y 39) los valores de T_m obtenidos son mayores que para la poli-L-lactida preparada según la entrada 40. Este resultado indica que en estos polímeros existe una tendencia a formar *estereocomplejos*, indicativo de que parte del polímero posee esta estructura y por ello su temperatura de fusión es superior al del polímero isotáctico ($167\text{ }^{\circ}\text{C}$) e inferior a cuando todo el polímero forma un *estereocomplejo* ($230\text{ }^{\circ}\text{C}$). El mayor valor de T_m , $184\text{ }^{\circ}\text{C}$, se



obtiene cuando se utilizan cinco equivalentes de BnOH como coiniador (entrada 37). Este resultado se podría atribuir al hecho de que las cadenas de polímero son más cortas y por ello la tendencia a interaccionar entre ellas estará más favorecida.

Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente (entrada 34) se obtiene un polímero con un punto de fusión de 109 °C más cercano al valor típico de un polímero amorfo, como ya se había observado espectroscópicamente.

Tabla 1.20. Valores de T_m y T_g obtenidos en DSC.

Comp.	dte	[ini.] ₀ /[rac-LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	T_m^b (°C)	T_g^b (°C)
34 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	25	2	100	109	41
37 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/5 <i>rac</i> -LA	-70	30	100	184	48
39 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	-70	180	100	178	-
40 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	5	100	167	45
41 (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	120	63	92	-

Condiciones: 50 μmol de iniciador, 5 mL Tol, [iniciador]=0,01 M. ^a Obtenido por RMN-¹H. ^b Obtenido por ensayos de DSC. ^c Valor de la rotación óptica medido en CHCl₃ en una concentración de 0,10 Mm.

A la luz de los resultados obtenidos, se puede concluir que se ha logrado preparar un compuesto de potasio, el derivado (1*S*,4*R*)-**11**, con 18-corona-6 como ligando auxiliar, capaz de generar polilactida isotáctica a partir de *rac*-lactida con conversiones excelentes a tiempos cortos. Esta diferencia tan marcada con respecto al compuesto **9** que no presenta el éter cíclico como ligando auxiliar, refleja el papel crucial que juega el éter corona.

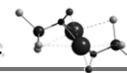
La influencia del ligando éter corona en compuestos de potasio que se han empleado como iniciadores en la polimerización de lactida ha sido descrita en la bibliografía, durante la década de los 90, Sipos y Zsuga observaron que la presencia de

esta unidad cíclica disminuía considerablemente la distribución de masas moleculares (PDI) de los polímeros obtenidos, debido a la ralentización del proceso de iniciación. Explicaron este fenómeno como consecuencia de impedimento estérico entre el catión y el monómero.^{69,72,73} Asimismo, el grupo de investigación de J. Wu encuentra que compuestos similares de metales alcalinos con ligandos éter corona ejercen un buen estereocontrol en el proceso de polimerización, debido a un aumento en la interacción del centro metálico con el monómero como consecuencia de la presencia de éter corona.⁶³

En nuestros estudios, hemos observado que el complejo **10** que contiene el ligando -ONL1 y un ligando éter corona no presenta actividad en la reacción de polimerización de *rac*-lactida a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, cuando se utiliza el complejo **11** que se encuentra estabilizado por el ligando -ONL3 y también contiene un ligando éter corona da lugar a procesos de polimerización con un alto grado de estereocontrol. Considerando estas observaciones, proponemos que la mejora en la isotacticidad observada con el complejo **11** no se debe sólo a la disminución de la temperatura ni a la presencia del ligando éter corona, sino que también influye la naturaleza del ligando terpenoide empleado. En este caso la coordinación del grupo piridina del ligando -ONL3 al centro metálico genera un metalacido que limita la agregación del compuesto a bajas temperaturas dando lugar a una mejora en el control del proceso y en la estereoregularidad. De esta forma, podemos afirmar que el compuesto **11** es un claro ejemplo de un iniciador económico y biocompatible capaz de polimerizar *rac*-lactida con un estereocontrol alto de la reacción y con conversiones altas. Únicamente hemos encontrado otro ejemplo en la bibliografía, descrito por J. Wu, de un derivado de potasio que presenta estas características, pero con tiempos de reacción más largos y dando lugar a polímeros con menor peso molecular.

1.6.5. Estudios mecanísticos:

Como se ha comentado, los derivados de metales alcalinos suelen polimerizar la lactida a través de un mecanismo de polimerización aniónica (Esquema 1.14).^{69,74,75} Por



ello, se podría esperar que los compuestos estudiados en esta Tesis actuaran a través de un mecanismo similar al aniónico de tipo I, donde tendría lugar el ataque nucleófilo del grupo oximato al carbono carbonílico de la lactida, generando, de esta manera, un fragmento aniónico responsable de la propagación del proceso. Con el fin de dilucidar el mecanismo por el que transcurren las polimerizaciones estudiadas, se han llevado a cabo diferentes experimentos de RMN en distintas condiciones modificando la relación del coiniador BnOH utilizada. Como objeto de análisis, se han seleccionado los compuestos **9** y **11** debido a los prometedores resultados obtenidos en cuanto al stereocontrol del proceso. Además, se ha incluido el compuesto **3** para determinar el efecto del ligando sobre el mecanismo de reacción. Se ha observado que los tres complejos presentan un mismo comportamiento. Por ello, a continuación sólo se discutirán los ensayos realizados con el compuesto **11** en condiciones iniciador:monómero:BnOH de 1:1:0, 1:1:1 y 1:1:5.

A. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH 1:1:0.

Se realizó un estudio espectroscópico, a nivel de tubo de RMN, utilizando como disolvente C_6D_6 , con una relación iniciador:monómero 1:1, sin coiniador, a temperatura ambiente y empleando L-lactida como sustrato. El análisis de los resultados de RMN- 1H y RMN- ^{13}C muestra que se ha formado HONL3. Este resultado se podría explicar como consecuencia de la desprotonación de la lactida por parte del ligando –ONL3, de modo que se habría generado un derivado enolato de dicha lactida. En efecto, en el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 1.38) se observa una señal a 57,6 ppm que se corresponde al grupo metilo (d) de una de las formas resonantes del enolato de lactida (ver figura 1.15).⁷⁵ Además, aparecen otras señales a 118,5, 144,5 y 169,1 ppm correspondientes a átomos de carbono cuaternarios de la misma especie, confirmando la formación del enolato.

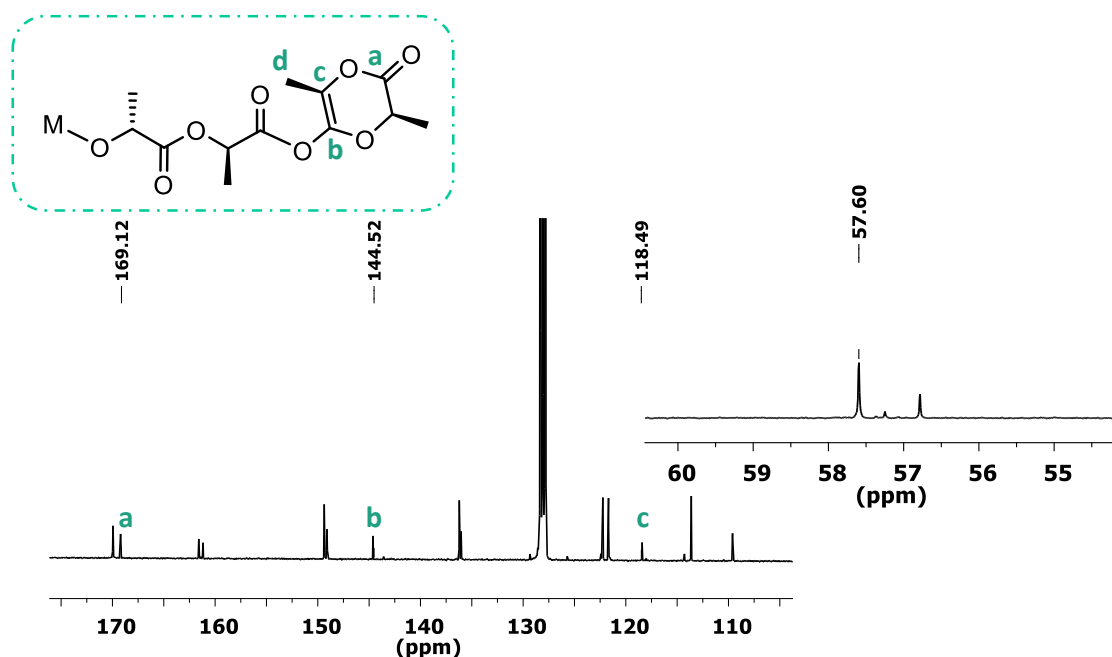
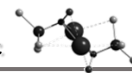


Figura 1.38. Espectro de RMN- ^{13}C para el ensayo 1:1 iniciador:LA.

Estas evidencias, nos llevan a proponer un mecanismo de polimerización aniónica por desprotonación del monómero, donde la forma resonante enolato (a) inicia la propagación de la polimerización. Este resultado muestra que el carácter básico del grupo oximato predomina sobre el carácter nucleofílico y así tiene lugar la desprotonación y no el ataque nucleófilo al grupo carbonilo del monómero. Probablemente este comportamiento esté relacionado con la voluminosidad del ligando empleado.

Uno de los objetivos que generalmente se busca en el proceso de polimerización de lactida, es alcanzar las condiciones adecuadas para lograr el máximo control del proceso, donde se eviten las reacciones secundarias de transesterificación. Los compuestos de metales alcalinos en ausencia de alcohol bencílico poseen una tendencia a generar polímeros con una estructura cíclica como consecuencia de procesos de transesterificación intramolecular. La espectrometría de masas MALDI-TOF es una técnica eficaz para la determinación de este tipo de polímeros. Así pues, si en el espectro aparecen sólo fragmentos correspondientes a distintas agrupaciones de monómero, probablemente el polímero presenta una estructura cíclica, pero si los picos muestran



además valores correspondientes a fragmentos que incluyan a la terminación de cadena, el polímero será lineal.

En nuestro caso, el extremo de cadena se correspondería con una unidad de monómero en forma enolato. Por tanto, esta técnica no permitiría dilucidar sobre la estructura del polímero, ya que se obtendría el mismo espectro que para un polímero cíclico. Sin embargo, cuando se analiza el polímero que se obtiene en la experiencia n° 35 descrita en la tabla 1.18 a conversiones menores al 100 % (tiempos de reacción inferiores a 180 minutos) se consigue identificar en el espectro de RMN-¹H el átomo de hidrógeno correspondiente al grupo CH del extremo terminal de la cadena -CH(CH₃)OH (ver anexo). Estas observaciones nos permiten proponer una estructura lineal con las terminaciones enolato y -OH para este tipo de polímeros, indicando un mecanismo similar al descrito en la vía (a) del esquema 1.15.

B. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH, 1:1:1.

Para determinar la influencia del coiniador se llevó a cabo la reacción de un equivalente de BnOH con un equivalente del compuesto **11**. Con el fin de comprobar si la combinación de ambos compuestos da lugar a un nuevo derivado, se realizaron diferentes experimentos espectroscópicos. En los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se observa un ligero desplazamiento de las señales correspondientes al alcohol bencílico, permaneciendo prácticamente inalteradas las señales del compuesto de potasio. Además, se llevó a cabo un experimento de difusión DOSY-2D. En la figura 1.39 se muestra el espectro bidimensional obtenido. En dicho espectro se puede observar dos frentes de señales para cada una de los compuestos, donde las señales correspondientes al coiniador (BnOH) difunden a mayor velocidad. No obstante, la velocidad de difusión para el alcohol que se obtiene en este experimento ($5,003 \cdot 10^{-10} \text{ ms}^{-2}$), no se corresponde a la difusión del compuesto libre ($1,639 \cdot 10^{-9} \text{ ms}^{-2}$), indicando que existe interacción entre el compuesto **11** y el coiniador. Además, del mismo espectro se puede verificar que el coiniador mantiene el grupo hidroxilo y no existe una transferencia de protón por parte del alcohol bencílico al grupo oximato. Este comportamiento puede atribuirse a la mayor acidez del protón de la oxima ($\text{pK}_a = 11,1$) con respecto al alcohol bencílico ($\text{pK}_a = 15,02$).

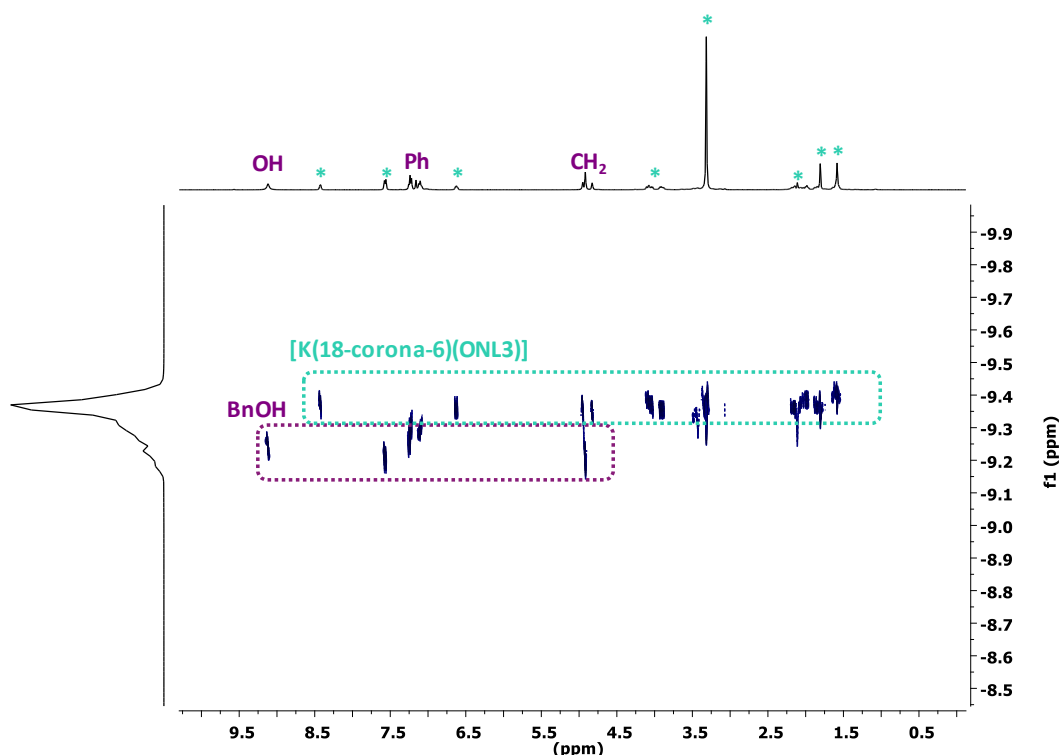
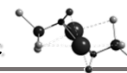


Figura 1.39. Experimento de difusión DOSY-2D para la mezcla 11:BnOH.

A la mezcla iniciador/coiniciador se le añadió un equivalente de monómero. El espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla de reacción muestra las señales correspondientes al grupo bencilo y al grupo enolato, los cuales se consideran grupos terminales de dos tipos de cadenas diferentes. Estas observaciones indican una competitividad en la iniciación del proceso de polimerización dando como resultado dos mecanismos simultáneos diferentes cuando el coiniador está presente; polimerización aniónica (generación del grupo enolato terminal) y en presencia de BnOH; polimerización por monómero activado (generación del grupo bencilo terminal). El fenómeno de competitividad de mecanismos explica que cuando la polimerización se realiza en presencia de coiniador se obtienen polímeros de menor peso molecular, debido que hay más puntos de iniciación de la cadena polimérica en el proceso.

C. Ensayos espectroscópicos con relación iniciador:monómero:BnOH, 1:1:5.

A la vista de los resultados obtenidos en el experimento anterior, se decidió repetir el ensayo con un exceso de cinco equivalentes de coiniador. En este caso, en el



espectro de RMN- ^{13}C sólo se observan las señales correspondientes a los átomos de carbono del fragmento final de cadena procedentes del grupo bencilo. Se puede concluir, por tanto, que en presencia de un exceso de BnOH, se favorece un mecanismo de monómero activado.

Los polímeros obtenidos a nivel preparativo en condiciones de exceso de coiniador (5 y 10 equivalentes; entradas 37 y 38) presentan un tamaño adecuado para lograr su caracterización espectroscópica. Así, se logró observar por RMN- ^1H las terminaciones de cadena, el grupo bencilo y el grupo -OH, lo que posibilita espectroscópicamente el cálculo de su tamaño promedio (dato que aparece en la tabla 1.18). En la figura 1.40 se muestra el espectro de RMN- ^1H del polímero obtenido en presencia de 5 equivalentes de coiniador (entrada 37). En dicho espectro aparece a 5,18 ppm la señal correspondiente a los protones CH (b) del polímero, como un cuádruplete altamente definido lo que refleja la isotacticidad del polímero. La señal para el protón del último grupo CH (a) unido al grupo hidroxilo del extremo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ aparece como un cuádruplete a 4,37 ppm. A campo bajo aparecen las resonancias correspondientes a los cinco átomos de hidrógeno del anillo aromático pertenecientes al fragmento bencilo. Este resultado permite concluir que los polímeros formados en exceso de coiniador son lineales y presentan la estructura mostrada en la figura 1.40, indicando que la formación de los polímeros en estas condiciones ha transcurrido a través de un mecanismo de monómero activado.

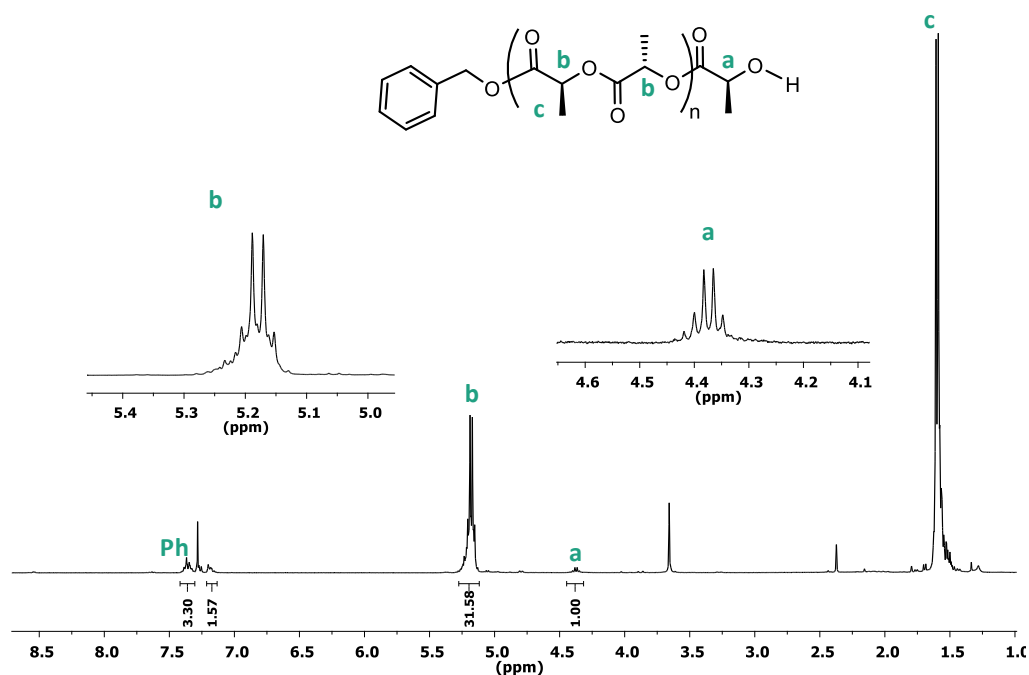


Figura 1.40. Espectro RMN- ^1H para el polímero obtenido en las condiciones descritas en la entrada 37 de la tabla 1.18.

Con el fin de corroborar el resultado obtenido por RMN, se llevaron a cabo experimentos de espectroscopía de masas MALDI-TOF. En la figura 1.41 se muestra a modo de ejemplo el espectro obtenido para el polímero preparado en las condiciones descritas en la entrada 38 de la tabla 1.18 (10 equivalentes de coiniador).

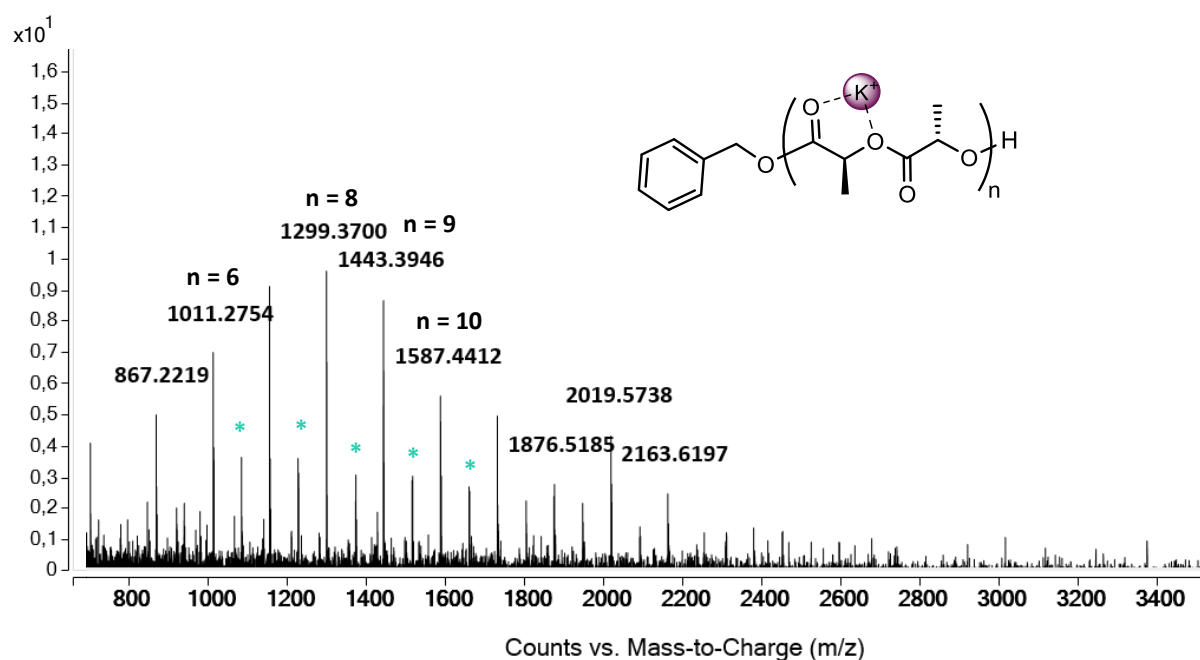
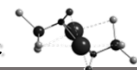
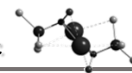


Figura 1.41. Espectro de MALDI-TOF para el polímero obtenido bajo las condiciones descritas en la entrada 38.

El espectro presenta una serie de picos de mayor intensidad identificados como $n = 6, 8, 9, 10 \dots$. La diferencia entre los valores de estos picos equivalen a la pérdida de unidades monómeras, con un peso molecular de 144,04. Los picos señalados con asteriscos representan la pérdida de la mitad de una unidad de monómero, que debe corresponder a una molécula de ácido láctico. El análisis de estos datos apoya la propuesta de que el polímero obtenido presenta una estructura como la representada en la figura 1.41, la cual posee un fragmento bencilo y un grupo hidroxilo como extremos finales de la cadena polimérica.

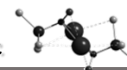
1.7 BIBLIOGRAFÍA

1. Hormnirun, P.; Marshall, E. L.; Gibson, V. C.; Pugh, R. I.; White, A. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 15343.
2. Hormnirun, P.; Marshall, E. L.; Gibson, V. C.; White, A. J.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2688.
3. Stanford, M. J.; Dove, A. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 486.
4. Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1316.
5. Brecknell, D.; Carman, R.; Singaram, B.; Verghese, J. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 195.
6. Tkachev, A.; Rukavishnikov, A.; Chibiryayev, A.; Denisov, A. Y.; Gatilov, Y. V.; Bagryanskaya, I. Y. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1077.
7. *CSD* **1974**.
8. *CSD*.
9. Dvornikova, I.; Frolova, L.; Churakov, A.; Kuchin, A. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1323.
10. Benabdelouahab, Y.; Muñoz-Moreno, L.; Frik, M.; de la Cueva-Alique, I.; El Amrani, M. A.; Contel, M.; Bajo, A. M.; Cuenca, T.; Royo, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 2295.
11. Schlenk, W.; Marcus, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1914**, *47*, 1664.
12. Schlenk, W.; Holtz, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1917**, *50*, 262.
13. Housecroft, C. E.; Abel, E. W. *Comprehensive organometallic chemistry II: a review of the literature 1982-1994. 1. Lithium, beryllium, and boron groups*; Pergamon Press, 1995.
14. Schade, C.; von Ragué Schleyer, P. *Advances in organometallic chemistry* **1987**, *27*, 169.
15. Dinnebier, R. E.; Behrens, U.; Olbrich, F. *Organometallics* **1997**, *16*, 3855.
16. Dinnebier, R. E.; Olbrich, F.; Bendele, G. M. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **1997**, *53*, 699.
17. Wakefield, B. J. *The chemistry of organolithium compounds*; Elsevier, 2013.
18. Morton, A. A.; Claff JR, C. E.; Collins, F. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 428.
19. Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2317.



20. Gros, P.; Fort, Y.; Queguiner, G.; Caubère, P. *Tetrahedron letters* **1995**, 36, 4791.
21. D. R. Armstrong; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3185.
22. Pregosin, P. S.; Kumar, P. A.; Fernández, I. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2977.
23. Pastor, A.; Martínez-Viviente, E. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 2314.
24. Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 42, 270.
25. Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 3354.
26. Hernán-Gómez, A.; Herd, E.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Knochel, P.; Koszinowski, K.; Manolikakes, S. M.; Mulvey, R. E.; Schnegelsberg, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2706.
27. García-Álvarez, P.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9842.
28. Bachmann, S.; Gernert, B.; Stalke, D. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 12861.
29. Neufeld, R.; John, M.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6994.
30. Venugopal, A.; Berger, R. J.; Willner, A.; Pape, T.; Mitzel, N. W. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 4506.
31. Chahboun, G. *Resultados no publicados* **2014**, UAH.
32. Garrido Lledó, R. *Tesis Doctoral*, UAH **2014**.
33. Hu, Y.; Liang, L.; Wei, W.-t.; Sun, X.; Zhang, X.-j.; Yan, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1425.
34. Lewiński, J.; Wheatley, A. E. In *Modern Organoaluminum Reagents*; Springer: 2012, p 1.
35. Martínez, J.; Aiello, I.; Bellusci, A.; Crispini, A.; Ghedini, M. *Inorganica Chim. Acta* **2008**, 361, 2677.
36. Alexiou, M.; Katsoulakou, E.; Dendrinou-Samara, C.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Manessi-Zoupa, E.; Perlepes, S. P.; Kessissoglou, D. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2005, 1964.
37. Konidaris, K. F.; Bekiari, V.; Katsoulakou, E.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Manessi-Zoupa, E.; Kostakis, G. E.; Perlepes, S. P. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 3797.
38. Ullrich, M.; Mitzel, N. W.; Bergander, K.; Fröhlich, R. *Dalton Trans.* **2006**, 714.
39. Muñoz-Fernández, M. T. *Tesis Doctoral*, UAH **2016**.
40. Glaser, R.; Sun, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13323.

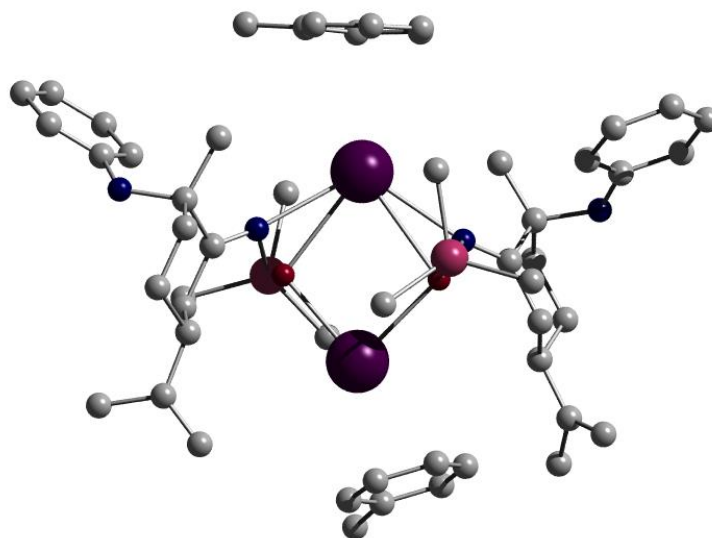
41. Abdelouahab, Y. B. *Tesis Doctoral, UAH* **2016**, Resultados sin publicar.
42. Fieser, L. F.; Fieser, M. A. *Basic Organic Chemistry*, 1959.
43. De la Cueva, I. *Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica, UAH* **2016**, Resultados no publicados.
44. Nampoothiri, K. M.; Nair, N. R.; John, R. P. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8493.
45. Tsuji, H. *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 569.
46. Saravanan, M.; Domb, A. J. *Eur. J. Nanomed.* **2013**, *5*, 81.
47. Bao, J.; Chang, R.; Shan, G.; Bao, Y.; Pan, P. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 1502.
48. Rahaman, M. H.; Tsuji, H. *Macromol. React. Eng.* **2012**, *6*, 446.
49. Han, L.; Xie, Q.; Bao, J.; Shan, G.; Bao, Y.; Pan, P. *Polymer Chemistry* **2017**.
50. Masutani, K.; Kawabata, S.; Aoki, T.; Kimura, Y. *Polymer International* **2010**, *59*, 1526.
51. Spassky, N.; Wisniewski, M.; Pluta, C.; Le Borgne, A. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1996**, *197*, 2627.
52. Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4692.
53. Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 11291.
54. Chamberlain, B. M.; Cheng, M.; Moore, D. R.; Ovitt, T. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 3229.
55. Honrado, M.; Otero, A.; Fernández-Baeza, J.; Sánchez-Barba, L. F.; Garcés, A. s.; Lara-Sánchez, A.; Martínez-Ferrer, J.; Sobrino, S.; Rodríguez, A. M. *Organometallics* **2015**, *34*, 3196.
56. Kwon, K. S.; Nayab, S.; Jeong, J. H. *Polyhedron* **2015**, *85*, 615.
57. Kwon, K. S.; Nayab, S.; Lee, H.-I.; Jeong, J. H. *Polyhedron* **2017**, *126*, 127.
58. Chisholm, M. H.; Eilerts, N. W.; Huffman, J. C.; Iyer, S. S.; Pacold, M.; Phomphrai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11845.
59. Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2000**, *38*, 4686.
60. Wisniewski, M.; Borgne, A. L.; Spassky, N. *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 1227.
61. Dijkstra, P. J.; Du, H.; Feijen, J. *Polymer Chemistry* **2011**, *2*, 520.

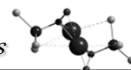


62. García-Valle, F. M.; Estivill, R.; Gallegos, C.; Cuenca, T. s.; Mosquera, M. E.; Tabernero, V.; Cano, J. s. *Organometallics* **2015**, *34*, 477.
63. Zhang, J.; Xiong, J.; Sun, Y.; Tang, N.; Wu, J. *Macromolecules* **2014**, *47*, 7789.
64. Xiong, J.; Zhang, J.; Sun, Y.; Dai, Z.; Pan, X.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 1737.
65. Dai, Z.; Sun, Y.; Xiong, J.; Pan, X.; Tang, N.; Wu, J. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 515.
66. Sun, Y.; Xiong, J.; Dai, Z.; Pan, X.; Tang, N.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2015**, *55*, 136.
67. Dechy-Cabaret, O.; Martín-Vaca, B.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147.
68. Bourissou, D.; Martin-Vaca, B.; Dumitrescu, A.; Graullier, M.; Lacombe, F. *Macromolecules* **2005**, *38*, 9993.
69. Sipos, L.; Zsuga, M. *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.* **1997**, *34*, 1269.
70. Zell, M. T.; Padden, B. E.; Paterick, A. J.; Thakur, K. A.; Kean, R. T.; Hillmyer, M. A.; Munson, E. J. *Macromolecules* **2002**, *35*, 7700.
71. Thakur, K. A.; Kean, R. T.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J.; Lindgren, T. A.; Doscotch, M. A.; Siepmann, J. I.; Munson, E. J. *Macromolecules* **1997**, *30*, 2422.
72. Sipos, L.; Gunda, T.; Zsuga, M. *Polym. Bull.* **1997**, *38*, 609.
73. Sipos, L.; Zsuga, M.; Kelen, T. *Polym. Bull.* **1992**, *27*, 495.
74. Kricheldorf, H. R.; Kreiser-Saunders, I. *Macromol. Chem. Phys.* **1990**, *191*, 1057.
75. Bhaw-Luximon, A.; Jhurry, D.; Spassky, N.; Pensec, S.; Belleney, J. *Polymer* **2001**, *42*, 9651.

Capítulo 2

Síntesis y caracterización de derivados aluminato quirales de metales alcalinos. Estudio de su reactividad en la formación de enlaces C-C.



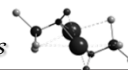


2.1. INTRODUCCIÓN

En 1858 Wanklyn describió la síntesis de $[\text{NaZnEt}_3]$. Desde entonces son numerosos los estudios realizados sobre el comportamiento y la reactividad de los compuestos heterobimetálicos, particularmente aquellos que contienen dos metales de los grupos principales. Este tipo de complejos presentan una reactividad inusual, que en la mayoría de los casos no es reproducible por cada una de sus partes homometálicas de modo independiente. El efecto de reactividad cooperativa sumado a la amplia variedad estructural que presentan dichos complejos ha despertado gran interés en el estudio de estas sustancias.^{1,2}

Un siglo después, en 1950, Wittig asignó el término “-ato” a este tipo de compuestos $\text{M}_{n-z}[\text{ZR}_n]$ (R = ligando monoaniónico; z = carga del elemento Z),³ definiéndolos como una combinación bimetálica en la que uno de los metales (Z) forma un complejo aniónico y el otro metal (M ; electropositivo, generalmente del grupo 1) satisface la carga negativa de la unidad aniónica. “Agregados mixtos” o “superbases heterometálicas” son otros términos que se han empleado para nombrar este tipo de compuestos.⁴ Wittig justificó la reactividad de las especies “-ato” en términos de “activación aniónica” debida a la presencia del anión $[\text{ZR}_n]^{(n-z)-}$, idea compartida por Tochtermann.⁵

En general, estos derivados son el resultado de una interacción entre un ácido de Lewis y una base de Lewis. Por ejemplo cuando se añade LiMe a $(\text{AlMe}_3)_2$ se rompe la estructura dímica del trimetilaluminio para formar el complejo aluminato $[\text{LiAlMe}_4]$.⁶ La estabilidad de estos derivados depende en gran medida de los metales involucrados. Se ha observado que cuanto más pequeño es el átomo central de la unidad aniónica y más electropositivo el metal del grupo 1, más estable es el aducto formado.⁷ En cuanto a su reactividad, destaca el efecto que pueden presentar como resultado de un fenómeno de



mostrado ser eficaces como agentes alquilantes o nucleófilos, como bases y en procesos de polimerización.²

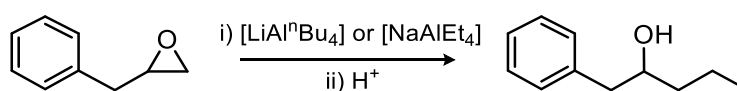
Es interesante resaltar que la mayoría de compuestos aluminato de metales alcalinos descritos en bibliografía son derivados de litio, siendo escasos los ejemplos de derivados de sodio y menos abundantes aún, los de metales alcalinos más pesados.^{4,10,11}

A continuación, se detalla una breve revisión de la reactividad de estos derivados aluminato, centrándonos en el análisis de su comportamiento químico frente a los sustratos que vamos a estudiar en este capítulo.

2.1.1. Derivados aluminato como agentes nucleófilos: reacciones con epóxidos y cetonas

A. Reactividad frente a epóxidos

En 1976, Boireau y colaboradores describieron la reactividad de $[\text{LiAl}^n\text{Bu}_4]$ y $[\text{NaAlEt}_4]$ frente a diferentes epóxidos. En estos ejemplos, los derivados aluminato actúan como agentes alquilantes dando lugar al correspondiente alcohol por hidrólisis del intermedio aluminato (Esquema 2.2).¹² Al contrario de lo que ocurre cuando se emplea AlR_3 como reactivo, la reacción de alquilación tiene lugar en el carbono menos sustituido, salvo algunas excepciones.¹³



Esquema 2.2. Alquilación de epóxidos a partir de derivados “-ato”.

Boireau y colaboradores, trataron de estudiar el efecto cooperativo, de manera que las reactividades observadas fueran debidas a la presencia del complejo aluminato empleado y no a los correspondientes derivados homometálicos resultantes de su disociación. Para ello, llevaron a cabo la reacción de 1-fenil-2,3-epoxipropeno con AlEt_3 , Al^nBu_3 y Li^nBu de forma independiente, dando lugar a la formación de mezclas de diferentes productos, distintos a los obtenidos en las reacciones con los derivados “-ato”. Asimismo, también observaron que las reacciones con los compuestos aluminato empleados tenían lugar con buenos rendimientos en disolventes no coordinantes como

pentano y que la velocidad de reacción aumentaba en presencia de cantidades catalíticas de sales de níquel. Sin embargo, en THF no tenían lugar, comportamiento que justificaron explicando que en disolventes dadores se favorece la forma SSIP de estos compuestos y los cationes Li^+ y Na^+ solvatados no son capaces de coordinar el átomo de oxígeno de los correspondientes sustratos.

Además de la alquilación de epóxidos,¹⁴ también se han descrito algunos ejemplos de polimerización por apertura de anillo de estos sustratos catalizada por este tipo de compuestos, si bien son escasos los ejemplos recogidos en la bibliografía.¹⁵

B. Reactividad frente a cetonas

Los primeros estudios relacionados con la reactividad y la estereoquímica de compuestos “-ato” frente a cetonas fueron realizados en 1974 por el grupo de investigación de Asbhy.⁷ En este estudio se describe la alquilación sobre el átomo de carbono carbonílico de la 4-*tert*-butilciclohexanona empleando como agentes alquilantes $[\text{LiBMe}_4]$, $[\text{Li}_n\text{MMe}_{2+n}]$ ($\text{M} = \text{Zn}$ o Mg , $n = 1, 2$, o 3) y $[\text{LiAlMe}_4]$. Todos los derivados dan lugar a la formación del alcohol en posición axial tras un proceso de ataque por la posición ecuatorial menos impedida estéricamente. Sin embargo, el derivado $[\text{LiAlMe}_4]$ muestra una regioselectividad inusual dando lugar a un ataque axial por la cara más impedida (Figura 2.1).

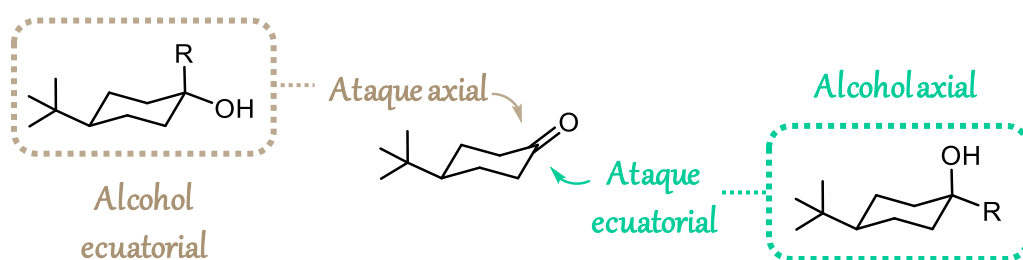
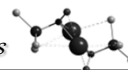


Figura 2.1. Posibles productos formados por ataque nucleófilo en la 4-*tert*-butilciclohexanona.

Esta regioselectividad hacia el ataque axial también se observó cuando se empleó un exceso de $(\text{AlMe}_3)_2$. El hecho de observarse el mismo resultado, así como la ausencia de orbitales vacíos en el átomo de aluminio en el complejo “-ato”, los llevó a proponer



la estructura intermedia mostrada en la figura 2.2 para el proceso de alquilación del grupo carbonilo.

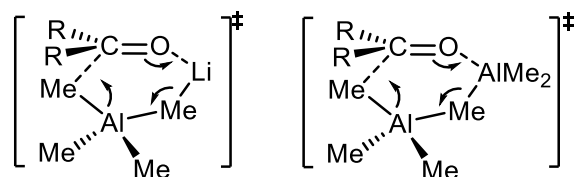


Figura 2.2. Intermedios propuestos para la reacción de alquilación de cetonas a partir de LiAlMe_4 y $(\text{AlMe}_3)_2$.

Esta conclusión fue apoyada por Boireau en 1980 cuando estudió la reacción de $[\text{NaAlEt}_4]$ con la misma cetona.¹²

Resultados análogos para la reacción con 4-*tert*-butilciclohexanona, fueron descritos por el grupo de investigación de Yamamoto en 1985.¹⁶ En este caso, primero añadieron el derivado homometálico de aluminio $[\text{AlMe}(\text{BHT})_2]_x$ o $[\text{Al}^t\text{Bu}(\text{BHT})_2]_x$ [BHT = bis(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenóxido)], con el objetivo de activar el grupo carbonilo para proceder después a su posterior alquilación con LiMe , obteniéndose así el correspondiente alcohol ecuatorial con rendimientos del 99%.

Posteriormente, en 1990, el grupo de Barron y colaboradores utilizaron la metodología anterior con diferentes cetonas. De este modo, fueron capaces de aislar en forma de monocristales el aducto formado entre la benzofenona y el derivado de aluminio, así como también, la especie intermedia heterometálica formada una vez que se ha añadido LiMe al aducto citado (Figura 2.3).¹⁷

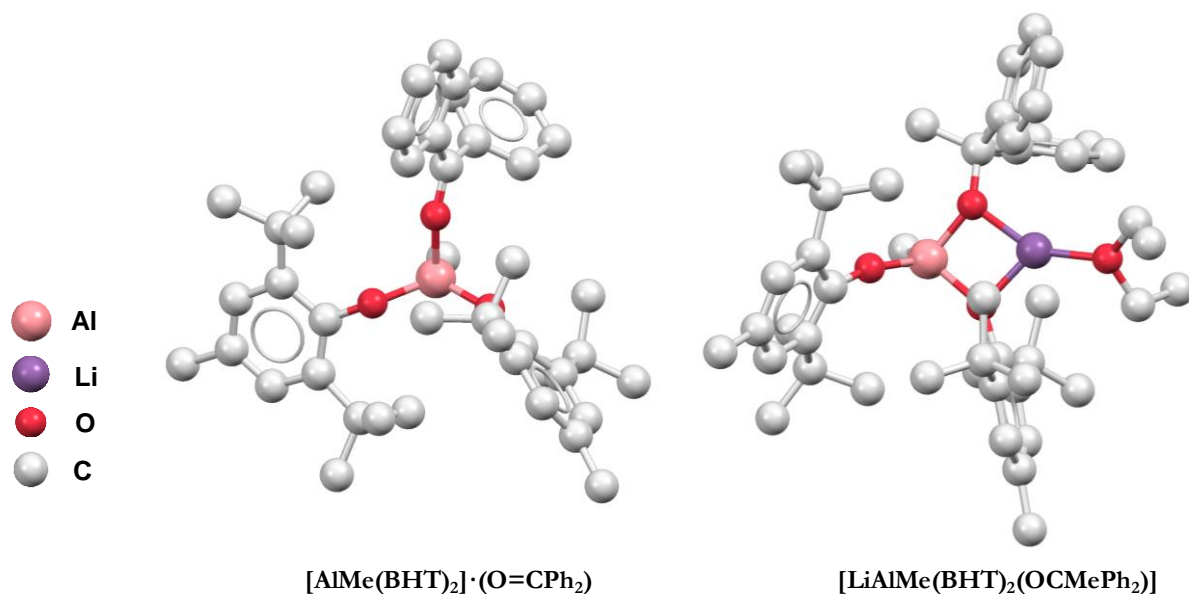


Figura 2.3. Estructuras en estado sólido del aducto $[\text{AlMe}(\text{BHT})_2] \cdot (\text{O}=\text{CPh}_2)$ y del compuesto heterometálico $[\text{LiAlMe}(\text{BHT})_2(\text{OCMePh}_2)]$.

En 1999, siguiendo esta estrategia basada en la formación del aducto $[\text{AlMe}(\text{BHT})_2] \cdot (\text{cetona})$ y utilizando cetonas α,β -insaturadas junto la posterior adición de LiMe, Clegg, consiguió aislar el derivado heterometálico correspondiente de la co-complejación de $[\text{AlMe}(\text{BHT})_2]$ y LiMe en forma de monocristales (Figura 2.4).¹⁸

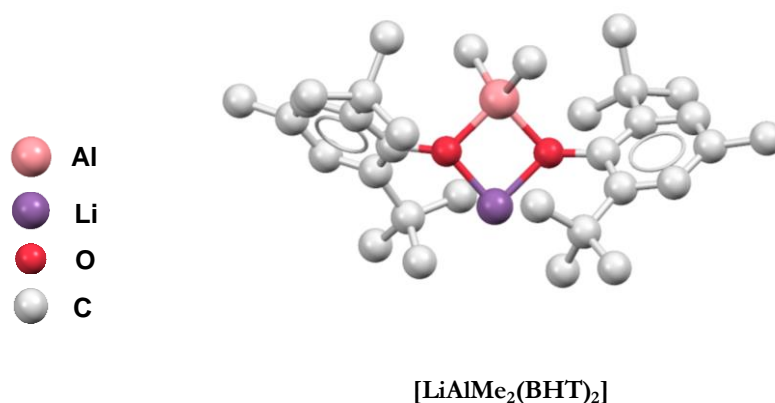
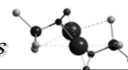


Figura 2.4. Estructura en estado sólido del compuesto aluminato $[\text{LiAlMe}_2(\text{BHT})_2]$.

La estructura cristalina del compuesto aluminato de litio $\text{LiAlMe}_2(\text{BHT})_2$ muestra que los átomos de oxígeno de los ligandos fenóxido actúan como puente entre los dos centros metálicos, de modo que el átomo de aluminio presenta un entorno tetraédrico.

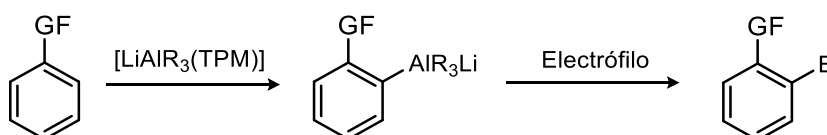


En cuanto al átomo de litio, éste se encuentra estabilizado a través de interacciones agósticas con los átomos de hidrógeno de los grupos *tert*-butilo adoptando un entorno pseudo-octaédrico.

A diferencia de los compuestos organolitados, cuya reacción con cetonas α,β -insaturadas da lugar a la adición 1,2 en este caso, donde el compuesto heterometálico $[\text{LiAlMe}_2(\text{BHT})_2]$ juega un papel crucial, tiene lugar la adición 1,4. De nuevo se pone en evidencia una vez más la inusual reactividad de los compuestos “-ato”.

2.1.2. Derivados aluminato en reacciones de funcionalización de enlaces C-H.

El compuesto $[\text{AlEt}_2(\text{TMP})]$ (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina) ha mostrado ser eficaz en la desprotonación de enlaces C-H de sustratos alifáticos.^{19,20} Atendiendo a esta reactividad, el grupo de investigación de Naka y Uchiyama estudió, en 2004, la reactividad de este mismo compuesto en procesos de activación de enlaces C-H aromáticos, obteniendo resultados infructuosos. Por ello, prepararon diferentes compuestos aluminato con la estructura $[\text{LiAlR}_3(\text{TMP})]$ a partir del derivado homometálico de aluminio $[\text{AlEt}_2(\text{TMP})]$.²¹ Este tipo de compuestos mostraron ser eficaces en la ortoaluminación de sustratos aromáticos con diferentes grupos funcionales electrodoadores y electroattractores como son el anisol o el benzonitrilo respectivamente (Esquema 2.3). Al contrario de lo que había observado Boireau en la reacción con epóxidos, en disolventes no dadores o éteres poco coordinates se obtuvieron bajos rendimientos, mientras que en THF, el complejo $[\text{LiAl}^i\text{Bu}_3(\text{TMP})]$ actúa como una excelente base. Sorprendentemente, estos derivados aluminato han resultado ser tolerantes a la presencia de diversos grupos funcionales del anillo aromático.²²



Esquema 2.3. Ortoaluminación de especies aromáticas funcionalizadas empleando el compuesto aluminato $[\text{LiAl}^i\text{Bu}_3(\text{TMP})]$.

Los mismos autores han descrito la desprotonación de alilos funcionalizados y cetonas alifáticas asimétricas con alta quimioselectividad empleando estos derivados “-ato”.^{22,23}

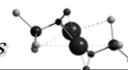
El grupo de investigación de Mulvey y Hevia también ha realizado numerosas investigaciones sobre compuestos aluminato con ligandos amida como TMP o TMEDA [N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina],²⁴ logrando obtener la estructura cristalina de muchos de estos compuestos que junto al estudio realizado sobre su comportamiento en disolución,⁸ ha permitido dilucidar el mecanismo de acción de éstos en la activación de enlaces C-H de diferentes sustratos aromáticos funcionalizados, benceno,¹ THF,²⁵ ferrocenos funcionalizados,²⁶ etc.

2.1.3. Derivados aluminato como catalizadores o iniciadores en procesos de polimerización.

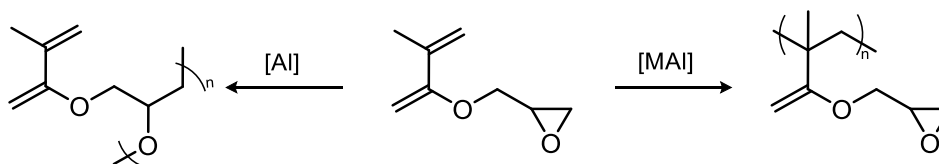
En el apartado 2.1.1.A, se ha mostrado que los derivados “-ato” pueden presentar actividad catalítica en la polimerización de epóxidos, si bien son escasos los ejemplos.¹⁵ Los compuestos aluminato de metales alcalinos han resultado, también, ser eficaces catalizadores o iniciadores de procesos de polimerización de diferentes monómeros, dentro de los que se pueden mencionar: estireno,²⁷ metil metacrilato (MMA)^{28,29} o caprolactona (CL).³⁰

En 2005, Chen consiguió aislar en forma de monocristal el primer ejemplo de un derivado enolato de éster heteroaluminato en forma monomérica. El estudio demostró que mientras que los compuestos análogos enolato de litio forman agregados que dan lugar a polimetilmetacrilatos de elevada polidispersidad a través de una polimerización poco controlada, el derivado aluminato actúa mediante un proceso de polimerización menos activo, pero más controlado que denominó como polimerización aniónica de sitio único.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo un estudio sobre la polimerización de glicidilmetacrilato (GMA), empleando como catalizadores nuevos compuestos aluminato de metales alcalinos y sus correspondientes derivados homometálicos de aluminio.^{11,31} Se ha observado que en el primer caso, los derivados “-ato” actúan como iniciadores y la polimerización se lleva a cabo por la activación del



grupo vinilo. Sin embargo, cuando se utilizan los compuestos homometálicos de aluminio la polimerización se da vía ROP del grupo epóxido (Esquema 2.4). Este comportamiento refleja, una vez más, la reactividad especial que exhiben los compuestos “-ato”.



Esquema 2.4. Posibles formas de polimerización de GMA en función del derivado metálico empleado. (M = K, Na o Li).

2.1.4. Objetivos del capítulo.

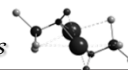
El estudio de compuestos heterometálicos es un área que ha despertado un gran interés durante los últimos años. La proximidad de dos metales diferentes en un mismo complejo proporciona, con frecuencia, propiedades estructurales y de reactividad inusuales a través de una interacción cooperativa entre los átomos que forman estos complejos. En este sentido, son particularmente destacables los derivados aluminato en los que el átomo de aluminio y el otro átomo metálico están unidos a través de un átomo de oxígeno. En estas condiciones, los dos metales se sitúan en posiciones cercanas, lo cual puede dar lugar a una mayor comunicación química entre ellos.³²

Por todo ello, el propósito general de este capítulo es la “*Síntesis, caracterización y estudio de la reactividad de nuevos derivados aluminato quirales de metales alcalinos*”.

Los objetivos parciales propuestos son los siguientes:

- Sintetizar y caracterizar nuevos derivados aluminato quirales por reacción entre los complejos homometálicos de metales del grupo 1 descritos en el Capítulo 1 y un compuesto de aluminio.
- Estudiar la reactividad de los nuevos complejos sintetizados frente a diferentes tipos de sustratos en reacciones que den lugar a la formación de enlaces C-C.

- Analizar el efecto de la naturaleza del metal alcalino y del sustituyente alquilo unido al átomo de aluminio sobre la reactividad encontrada.
- Evaluar la reactividad de estos compuestos en disolventes apolares y en disolventes coordinantes ya que el distinto medio de reacción puede afectar a la nuclearidad de los derivados heterometálicos.



2.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS ALUMINATO QUIRALES.

Cabe señalar que en una búsqueda de estructuras cristalinas de complejos aluminato de metales alcalinos con un grupo oximato y cualquier otro sustituyente en la *Cambridge Structural Database* (CSD) no se ha obtenido ningún resultado.³³ Esta misma búsqueda se ha realizado en el buscador SciFinder, encontrando únicamente el derivado glioxima $[M\{AlL1(1,2-R-glioxima)\}_2]$ ($M = Pd, Fe$) (Figura 2.5). Este complejo presenta un grupo oximato vecinal, pero no contiene un metal alcalino, sino que se trata de un compuesto heterometálico aluminio-metal de transición (hierro y paladio).³⁴

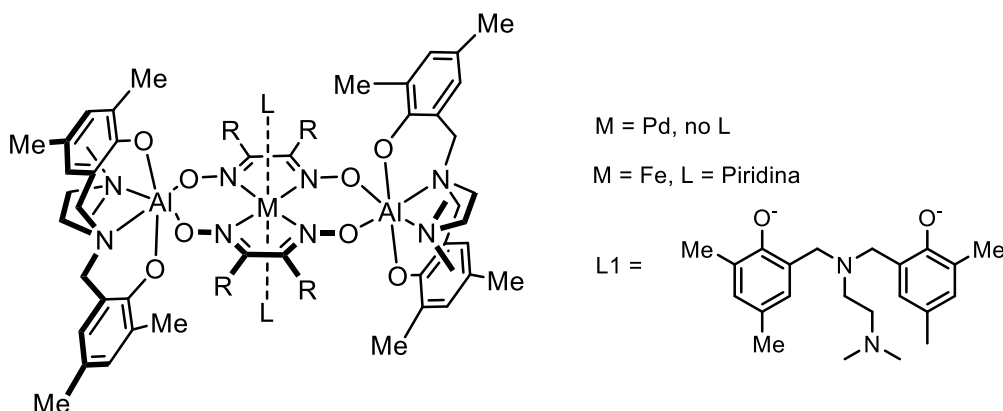


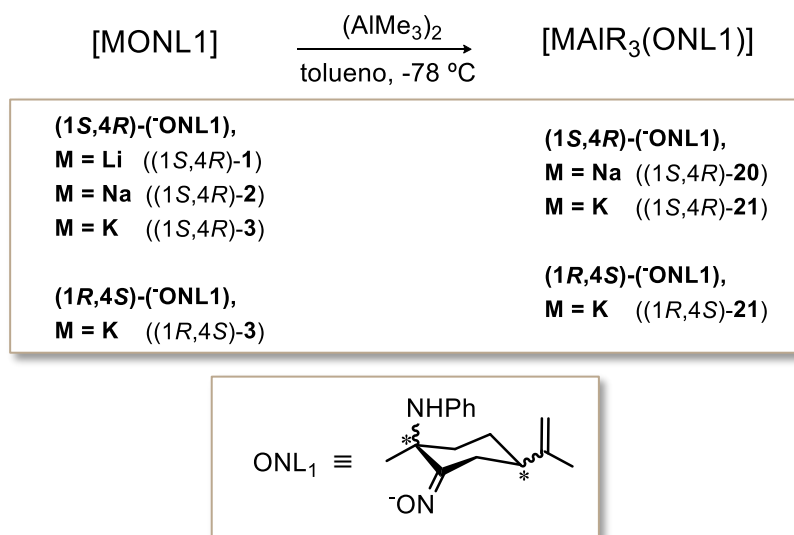
Figura 2.5. Estructura del complejo aluminato con un grupo oximato $[M\{AlL1(1,2-R-glioxima)\}_2]$.

La escasez de complejos conocidos de esta naturaleza nos motivó a desarrollar un estudio basado en la síntesis y la reactividad de derivados aluminato de metales alcalinos estabilizados por la presencia de ligandos oximato.

2.2.1. Síntesis y caracterización de $[MAlMe_3(ONL1)]_2$ [$M = Na$ (20), K (21)].

El procedimiento general para la síntesis de estos derivados, se detalla en el esquema 2.5. Sobre una disolución de los derivados homometálicos **1**, **2** o **3** en tolueno, se adicionaron 0,5 equivalentes de $(AlMe_3)_2$ a $-78^\circ C$. En el caso del compuesto de sodio, se formó un precipitado blanco que se aisló y caracterizó como $[NaAlMe_3(ONL1)]_x$ (**20**), con un rendimiento del 45%. Para el compuesto de potasio,

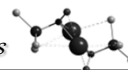
la mezcla de reacción se filtró y se llevó a sequedad aislándose de esta manera el compuesto $[\text{KAlMe}_3(\text{ONL1})]_x$ (**21**) como un sólido blanco con un rendimiento del 97 %. No ha sido posible aislar ningún derivado heterometálico de litio, probablemente debido a la tendencia del compuesto homometálico **1** a formar agregados en disolución, que dificultan e impiden su reacción con $(\text{AlMe}_3)_2$.



Esquema 2.5. Síntesis de compuestos aluminato

El empleo, como reactivos de partida, de los enantiómeros del compuesto homometálico de potasio (1*S*,4*R*)-**3** y (1*R*,4*S*)-**3**, en sendas reacciones con AlMe_3 permite preparar dos estereoisómeros del compuesto **21**, (1*S*,4*R*)-**21** y (1*R*,4*S*)-**21**. Conservando las distintas disoluciones de los compuestos (1*S*,4*R*)-**21** y (1*R*,4*S*)-**21** en tolueno a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas, se logró aislar ambos estereoisómeros en forma de monocristales, con un rendimiento cercano al 50 %.

Tanto el compuesto **20** como el compuesto **21** fueron caracterizados por análisis elemental y en disolución por resonancia magnética nuclear mediante experimentos de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C . Para la correcta asignación de las señales del anillo terpénico se realizaron experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N y DOSY. Además, los cristales obtenidos para los derivados (1*S*,4*R*)-**21** y (1*R*,4*S*)-**21** resultaron aptos para su estudio en estado sólido por difracción de Rayos X.



El compuesto **20** es insoluble en tolueno y benceno y se necesita la presencia de moléculas dadoras como DMSO para lograr su caracterización espectroscópica en disolución. Por ello, el estudio espectroscópico sólo se realizó en este disolvente. El espectro de RMN- ^1H del compuesto **20**, registrado en DMSO- d_6 (Figura 2.6), muestra un único juego de señales correspondiente a los átomos de hidrógeno del ligando oximato. El desplazamiento de las señales respecto al derivado homometálico de partida **2**, nos confirma la formación del nuevo compuesto. Este hecho queda avalado por la aparición de la resonancia a $-1,21$ ppm (d) en el espectro de RMN- ^1H y a $-4,6$ ppm en el espectro de RMN- ^{13}C correspondiente a los tres grupos metilo unidos a aluminio.

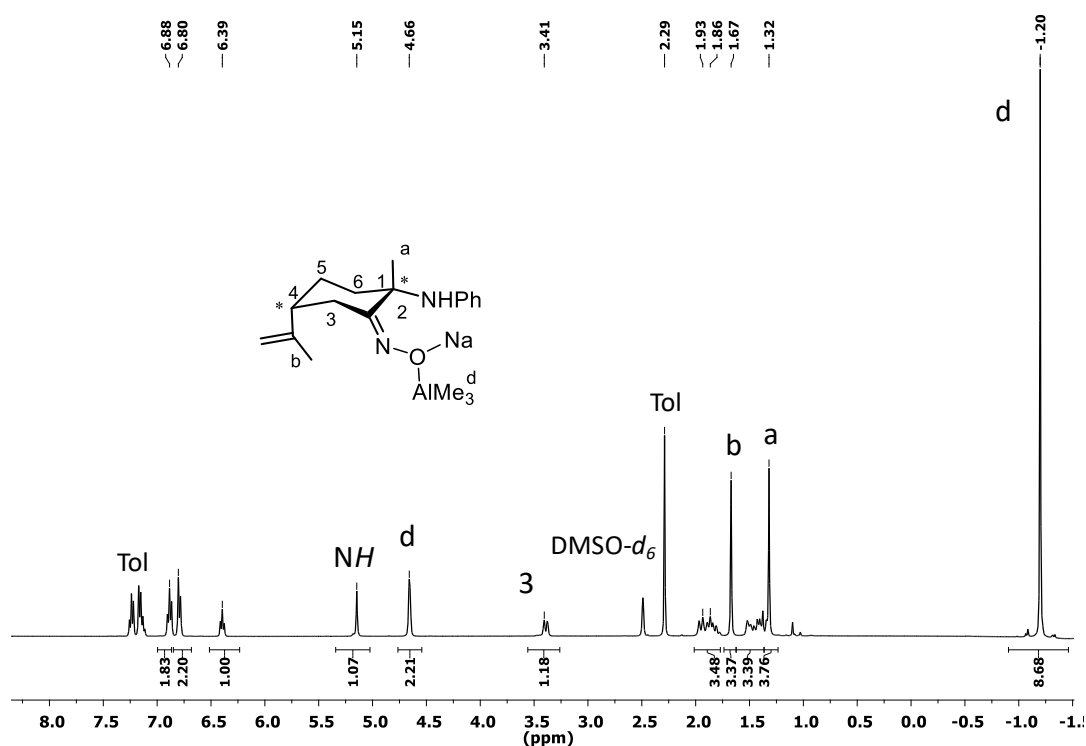


Figura 2.6. Espectro de RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6) del complejo (1*S*,4*R*)-**20**.

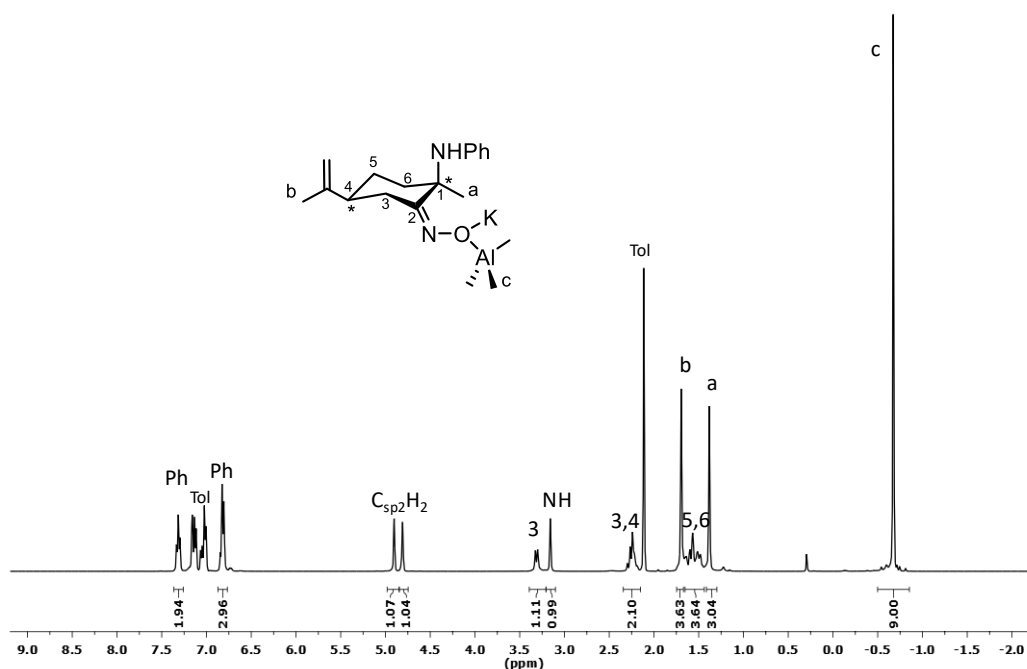
La naturaleza dadora del disolvente empleado para realizar este estudio espectroscópico puede conducir a la formación de un compuesto mononuclear en disolución. Para comprobar este efecto se realizó un experimento de difusión DOSY, con el objetivo de determinar la nuclearidad del compuesto **20** en presencia de DMSO. Para ello, se preparó una muestra del derivado **20** en C_6D_6 con una concentración 15 mM, empleando TTMS como patrón y se logró su disolución mediante la adición de tres equivalentes de DMSO. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Datos de coeficiente de difusión y Mm del complejo **20·dmsO**.

	$D_{20 \cdot dmsO}$ [m ² s ⁻¹]	D_{TMS} [m ² s ⁻¹]	$M_{m_{teó.}}$ [g mol ⁻¹]	$M_{m_{det}}$ [g mol ⁻¹]	$ \Delta M_m $ [%]
20·dmsO	$8,484 \cdot 10^{-10}$	$9,802 \cdot 10^{-10}$	430,22	04,964	5,8

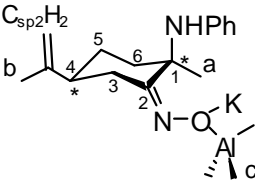
Una vez tratados los datos obtenidos en el experimento de difusión, se puede concluir que el compuesto **20·dmsO** presenta una masa molecular de 404,96 g/mol asignable a un compuesto de estructura dimetálica ([NaAlMe₃ONL1(dmsO)]) con una molécula de dimetilsulfóxido coordinada (430,22 g/mol), con un error absoluto del 5,8 %.

A diferencia de **20**, el compuesto **21** es soluble en C₆D₆. El espectro de RMN-¹H del derivado de potasio (1*S*,4*R*)-**21**, registrado en este disolvente (Figura 2.7), muestra el juego de señales característico del ligando oximato, además de una señal que integra para nueve átomos de hidrógeno correspondiente a los grupos metilo del fragmento AlMe₃, que aparece a -0,67 ppm (c) y a -6,6 ppm en el espectro de RMN-¹³C. El espectro encontrado para el compuesto (1*R*,4*S*)-**21** es completamente idéntico y superponible al obtenido para (1*S*,4*R*)-**21**, lo que nos indica que ambos estereoisómeros son enantiómeros entre sí.

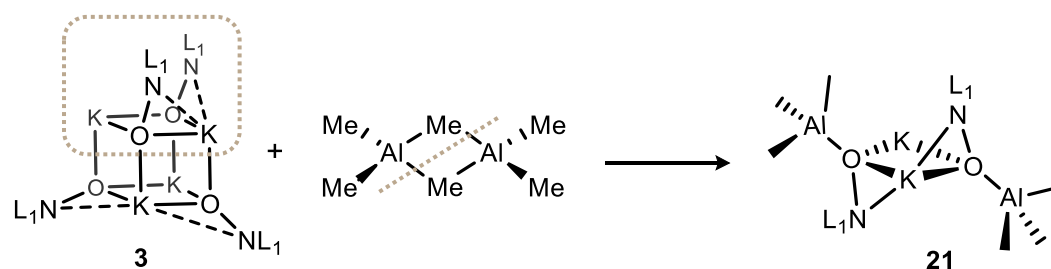
**Figura 2.7.** Espectro de RMN-¹H (298K, C₆D₆) del complejo (1*R*,4*S*)-**21**.

Si comparamos los desplazamientos de las señales del compuesto homometálico **3** y del compuesto **21**, se observan claras diferencias que confirman la coordinación del grupo AlMe_3 al ligando oximato (Tabla 2.2). Las variaciones más significativas corresponden a las señales atribuidas a los protones diastereotópicos del átomo de carbono en posición número tres, de modo que una de ellas se desplaza a campo bajo y la otra a campo alto, los grupos metilo (a y b), cuyas señales se apantallan en el compuesto **21** respecto al derivado **3** y los protones del anillo aromático que aparecen en el derivado heterometálico a mayores frecuencias.

Tabla 2.2. Desplazamientos más significativos de los complejos (1*S*,4*R*)-**21** y **3**, donde $|\Delta\delta| = |\delta_{21} - \delta_3|$.

	asignación	δ ¹ H-RMN		$ \Delta\delta $	δ ¹³ C-RMN		$ \Delta\delta $
		21	3		21	3	
	<i>m</i> -C ₆ H ₆	7,31	7,13	0,18	-	-	-
	<i>o</i> -C ₆ H ₆	6,81	6,76	0,05	-	-	-
	<i>p</i> -C ₆ H	6,83	6,71	0,12	-	-	-
	NH	3,15	3,37	0,22	-	-	-
	3	3,32	3,70	0,38	26,7	27,1	0,4
	3	2,23	1,99	0,24	26,7	27,1	0,4
	a	1,69	1,72	0,03	23,7	24,9	1,2
	b	1,38	1,51	0,13	20,3	20,9	0,6
	asignación	δ ¹⁵ N-RMN		$ \Delta\delta $			
	NH	84,5	83,4	1,1			
	NO ⁻	355,6	No observado				

De acuerdo a estudios anteriores realizados por nuestro grupo de investigación con otros derivados aluminato de metales alcalinos,³¹ la formación de los compuestos **20** y **21** podría plantearse como la fragmentación de la estructura propuesta para el compuesto **3**. Esta fragmentación está promovida por el ataque de un ácido de Lewis como es el $(\text{AlMe}_3)_2$ (Esquema 2.6).^{7,35} Esta propuesta queda avalada por el estudio estructural en estado sólido que se discute a continuación para el complejo **21**.



Esquema 2.6. Propuesta para la formación del complejo **21** por fragmentación de **3** en presencia de $(\text{AlMe}_3)_2$.

Se obtuvieron monocristales de los dos estereoisómeros del compuesto **21** aptos para su estudio por difracción de Rayos X. La estructura en estado sólido de (1*S*,4*R*)-**21** se muestra en la figura 2.8, y confirma que el derivado **21** presenta la disposición propuesta en el esquema 2.6 ((1*R*,4*S*)-**21** muestra los mismos parámetros estructurales y no se comentará). Además, este resultado avala la estructura planteada para el compuesto **3** discutida en el capítulo 1. En base a la búsqueda en la CSD mencionada anteriormente,³³ se puede concluir que se trata del primer ejemplo de un compuesto aluminato de metal alcalino con un sustituyente oximato caracterizado por difracción de Rayos X y uno de los pocos ejemplos descritos en bibliografía de compuestos aluminato quirales.^{36 37, 18}

El derivado **21** cristaliza en forma enantioméricamente pura en el grupo puntual no centrosimétrico $P2_12_12_1$. En el diagrama de ORTEP, se observa que este compuesto posee un eje propio C_2 que incluye a los átomos de potasio, haciendo que los dos ligandos oximato presentes en este compuesto sean equivalentes. Estos datos concuerdan con lo observado por RMN- ^1H donde aparece únicamente un juego de señales para ambos ligandos.

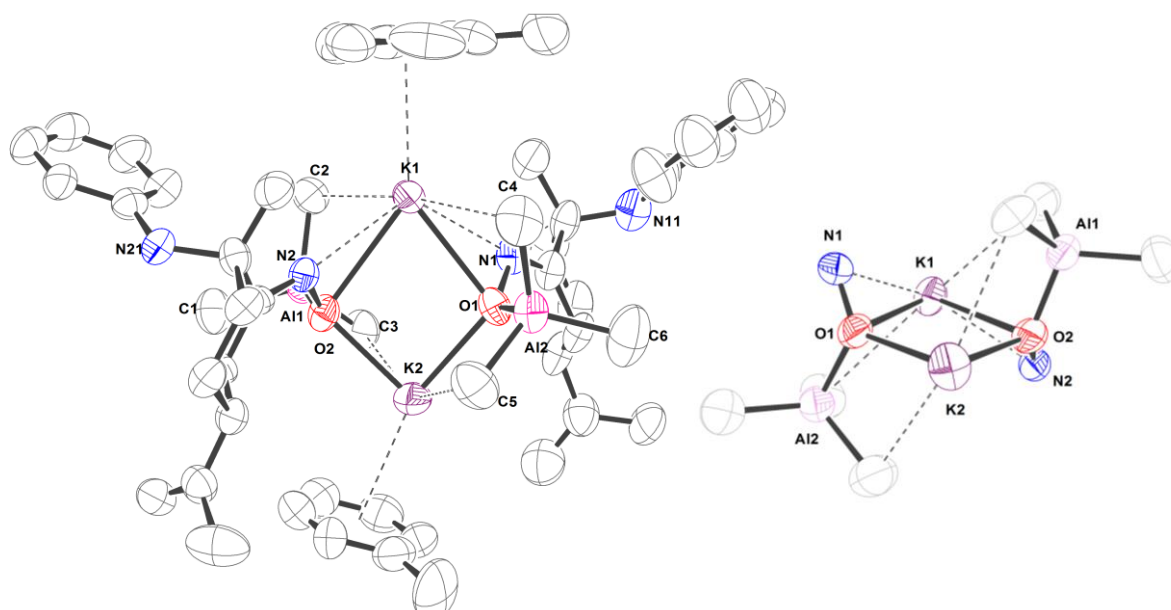
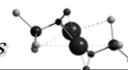


Figura 2.8. Diagrama ORTEP del complejo (1*S*,4*R*)-**21**, vista frontal y núcleo central.

La estructura presenta un núcleo central con dos átomos de potasio y dos átomos de oxígeno en el mismo plano (K_2O_2). Fuera del plano y en caras opuestas a éste, se encuentran dos fragmentos $AlMe_3$ unidos a los átomos de oxígeno del ligando oximato con un entorno tetraédrico para los átomos de aluminio. Los grupos $AlMe_3$ carecen de impedimento estérico y, por tanto, es de esperar que presenten una alta reactividad. Asimismo, uno de los átomos de nitrógeno del grupo oximato se orienta por encima del plano K_2O_2 , mientras que el otro se dispone por debajo del plano. De esta manera dichos átomos quedan en dirección opuesta a los grupos $AlMe_3$. Por otro lado, los átomos de potasio y aluminio se encuentran unidos por el átomo de oxígeno de los ligandos.

Los dos grupos oximato presentes en el compuesto **21** se coordinan a través de los átomos O- y N-dadores de forma bidentada a sólo uno de los átomos de potasio (K1), dando lugar a dos entornos diferentes para dichos átomos. De esta manera, el átomo de potasio K1 se encuentra más impedido estérica y electrónicamente. Por consiguiente, la reactividad de los dos centros de potasio ha de ser diferente. Esta coordinación asimétrica del grupo oximato a dos metales diferentes en el mismo compuesto, no tiene precedentes y sólo se ha encontrado un ejemplo descrito en la bibliografía, que presenta una disposición de una unidad “NO” casi análoga, para un

compuesto de potasio con ligandos hidroxibencilamina (Capítulo 1, Figura 1.8a).³⁸ Asimismo, el modo de coordinación del grupo oximato a través de los átomos de oxígeno y de nitrógeno a un mismo metal se corresponde con el modo de coordinación V descrito en la figura 8 del capítulo de *Introducción*, el cual sólo había sido descrito para metales de transición.^{39,40}

La disposición de los átomos O y N de los grupos oximato y la orientación de los fragmentos AlMe_3 , generan como núcleo central de la estructura del compuesto **21** una unidad que en sí misma puede generar diferentes estereoisómeros (Figura 2.9a y 2.9b). Las dos disposiciones a y b son enantiómeros, sin considerar la quiralidad fija presente, en los ligandos oximato. Sin embargo, se podría haber formado otra disposición diferente con cada átomo de nitrógeno del ligando oximato unido a cada uno de los átomos de potasio (Figura 2.9c), la cual sería un isómero constitucional de las formas a y b.

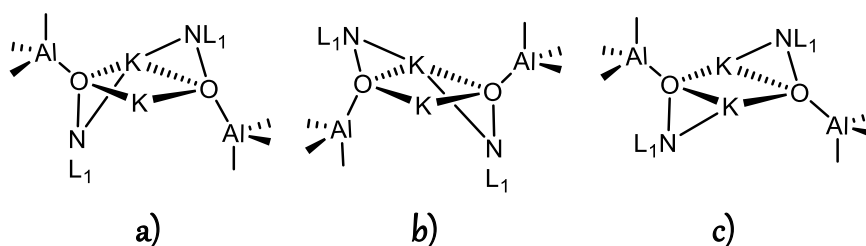
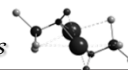


Figura 2.9. Posibles isómeros de la unidad asimétrica central.

En la figura 2.10, se muestran los núcleos de las estructuras obtenidas para ambos estereoisómeros del compuesto **21**, (1*S*,4*R*)-**21** y (1*R*,4*S*)-**21**, que tal y como se puede ver, que se trata de las disposiciones a y b de la figura 2.9. Por otro lado, se observa claramente que ambas estructuras solo presentan un eje de simetría C_2 y son enantiómeros entre sí. Con el fin de establecer una nomenclatura que describa la situación enantiomérica para dichas disposiciones haremos uso de una nomenclatura similar a la utilizada para determinar la quiralidad en complejos de coordinación octaédricos con ligandos quelato, basada en el criterio del giro de una hélice. Mirando el plano central K_2O_2 , a través de la dirección K-K, de modo que la posición del átomo de potasio menos impedido (K2) queda en la posición frontal y la posición del átomo de potasio más impedido (K1) en la posición posterior, podemos definir dos tipos de



hélices (Figura 2.10a y 2.10b). Tomando como referencia el paso del punto más alto al más bajo de la hélice podríamos definir la representación en la figura 2.10a como de quiralidad Δ y la representada en la figura 2.10b como de quiralidad Λ .

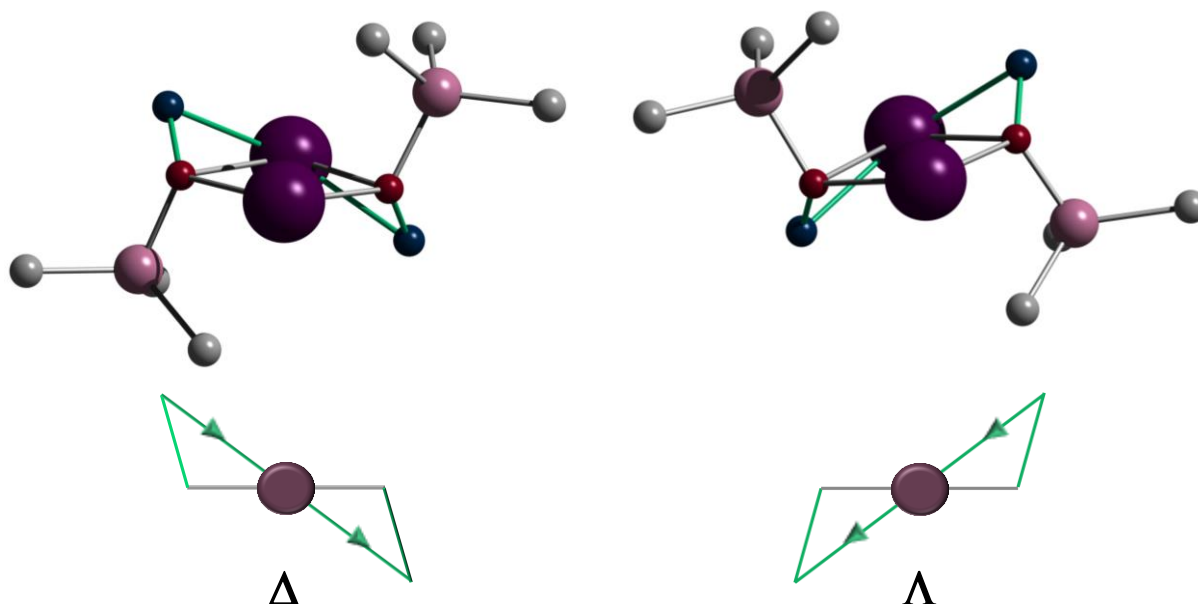


Figura 2.10. Núcleos de los enantiómeros del compuesto **21**. a) Δ -(1*S*,4*R*)-**21**, b) Λ -(1*R*,4*S*)-**21**.

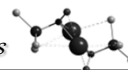
Ahora bien, ¿qué sucede cuando se considera la quiralidad del ligando oximato?. Cuando se utiliza como producto de partida el derivado (1*S*,4*R*)-**3** se podrían haber formado los productos finales tanto con la unidad central Δ como Λ . Es decir, los dos posibles diastereoisómeros Δ -(1*S*,4*R*) y Λ -(1*S*,4*R*). De la misma manera, utilizando como producto de partida (1*R*,4*S*)-**3**, se podría generar los dos posibles diastereoisómeros Δ -(1*R*,4*S*) y Λ -(1*R*,4*S*). Entre el conjunto de los cuatro estereoisómeros posibles, hemos obtenido la pareja de enantiómeros Δ -(1*S*,4*R*) y Λ -(1*R*,4*S*). Este resultado está avalado por el estudio espectroscópico ya que los espectros RMN-¹H obtenidos son exactamente idénticos para ambos compuestos. Como conclusión, los resultados demuestran que las reacciones de síntesis de **21** son estereoespecíficas, conduciendo exclusivamente a los complejos Δ -(1*S*,4*R*) y Λ -(1*R*,4*S*). Este efecto estereoespecífico puede atribuirse a la información predeterminada del ligando terpénico, propia de las especies quirales.

Como se ha mencionado, en este derivado, el átomo de potasio K1 se encuentra unido a los dos átomos de oxígeno y los dos átomos de nitrógeno de los ligandos oximato. Además, presenta interacciones con dos grupos metilo de los fragmentos AlMe_3 y una molécula de tolueno, encontrándose de esta manera heptacoordinado. Por otro lado, el otro átomo de potasio (K2) que se enlaza únicamente a los átomos de oxígeno de los ligandos oximato, también está interaccionando con una molécula de disolvente y con dos grupos metilo de ambos fragmentos AlMe_3 , de modo que se encuentra pentacoordinado. Existen pocos ejemplos en bibliografía de esta interacción $\text{K}\cdots\text{CH}_3\text{-Al}$, la cual puede ser intra o intermolecular, dando lugar a derivados con estructura polimérica en el último caso.^{41,42} Este efecto ha sido observado también en otros compuestos heterometálicos preparados en nuestro grupo de investigación.¹¹

La tabla 2.3 muestra los datos de distancias y ángulos de enlace seleccionados que se observan en la estructura de **21·tol**. Cabe destacar, que las distancias Al-Me más cortas corresponden a los grupos metilo que intervienen en la interacción $\text{K}\cdots\text{CH}_3\text{-Al}$ proporcionando una estabilidad extra. Además, el átomo de potasio (K2), menos congestionado electrónicamente, presenta distancias más cortas con los átomos de oxígeno de los ligandos oximato.

Tabla 2.3. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace seleccionadas del complejo **21·tol** y **21·C₆D₆**.

21·tol				21·C₆D₆			
K1-O1	2.822(3)	N1-O1	1.412(4)	K1-O1	2.738(6)	N1-O1	1.408(8)
K1-O2	3.039(3)	N2-O2	1.417(4)	K1-O2	2.734(6)	N2-O2	1.427(8)
K1···N1	2.719(3)	Al1-O2	1.833(3)	K1···N1	2.879(5)	Al1-O2	1.828(6)
K1···N2	2.733(3)	Al1-C1	1.981(6)	K1···N2	3.009(5)	Al1-C1	2.007(9)
K1···C2	3.118(6)	Al1-C2	1.969(6)	K1···C2	3.132(9)	Al1-C2	2.003(9)
K1···C6	3.178(7)	Al1-C3	1.965(5)	K1···C6	3.117(10)	Al1-C3	1.990(9)
K2-O1	2.567(3)	Al2-O1	1.829(3)	K2-O1	2.583(5)	Al2-O1	1.835(6)
K2-O2	2.565(3)	Al2-C4	1.970(6)	K2-O2	2.574(5)	Al2-C4	1.983(10)
K2···C1	3.251(9)	Al2-C5	1.983(7)	K2···C1	3.150(9)	Al2-C5	1.999(11)
K2···C5	3.171(8)	Al2-C6	1.983(7)	K2···C5	3.135(12)	Al2-C6	2.005(11)
O2-K1-O1	74.11(8)	K1-O1-K2	102.11(10)	O2-K1-O1	74.03(14)	K1-O1-K2	101.1(2)
O2-K2-O1	87.10(9)	K1-O2-K2	96.56(9)	O2-K2-O1	86.87(17)	K1-O2-K2	97.97(16)



En relación a las moléculas de tolueno coordinadas, los átomos de potasio presentan unos valores de distancias diferentes siendo 2.975 Å y 3.195 Å las distancias K2-tolueno y K1-tolueno, respectivamente. Esta interacción con el disolvente es relativamente lábil. Al disolver cristales de **21**·tol en C₆D₆, se consiguen recuperar cristales de **21**·C₆D₆, los cuales también han sido estudiados por difracción de Rayos X. La figura 2.11 muestra la estructura de este compuesto, donde las moléculas de tolueno han sido reemplazadas por moléculas de C₆D₆. Las características estructurales de **21**·C₆D₆ son análogas a las encontradas para **21**·tol y la tabla 2.3 recoge los datos de distancias y ángulos de enlace seleccionados. En el empaquetamiento del compuesto **21**·C₆D₆ se observan moléculas de tolueno, como disolvente de cristalización, próximas al átomo de potasio, lo cual es el indicio de que es posible un intercambio rápido de las moléculas de disolvente.

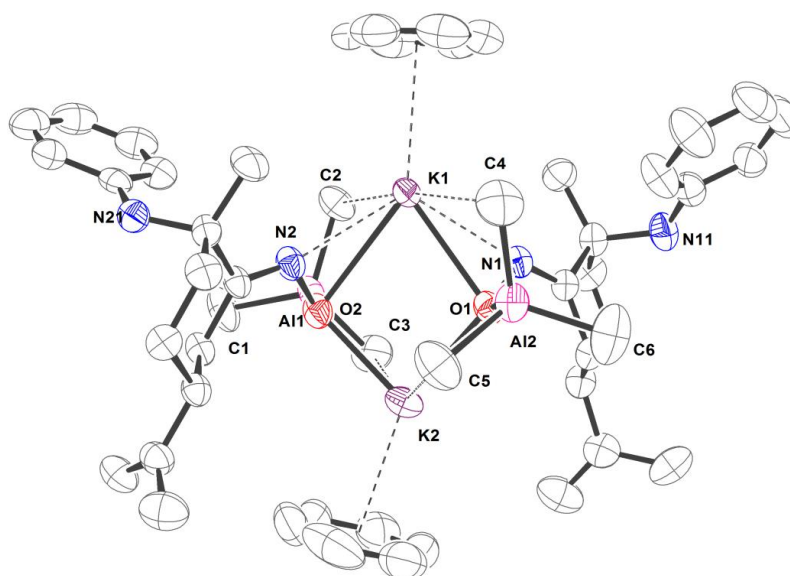


Figura 2.11. Diagrama ORTEP del complejo **21**·C₆D₆.

Las evidencias espectroscópicas también muestran que la interacción con el disolvente es relativamente lábil. Lo cual pudo ser corroborado mediante un experimento de difusión DOSY, donde se observa claramente que las moléculas de disolvente difunden a mayor velocidad que el compuesto (Figura 2.12).

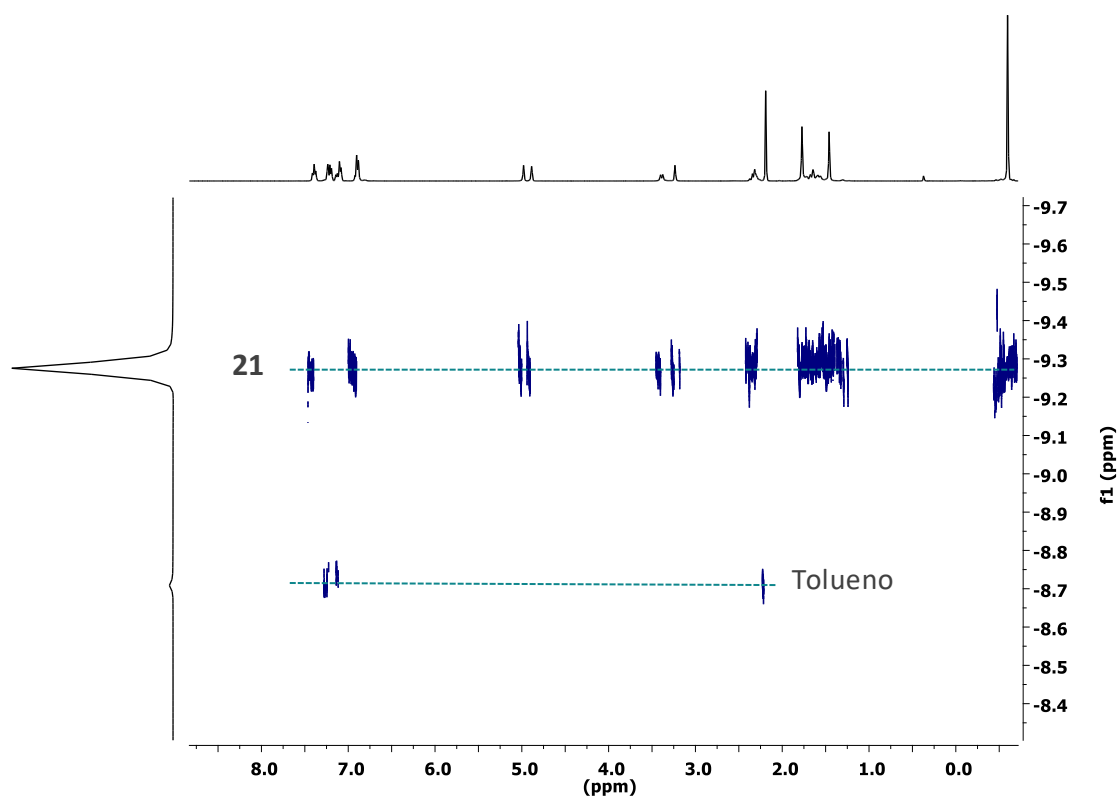


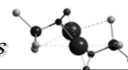
Figura 2.12. Espectro DOSY-2D del compuesto **21**.

Por otro lado, para comprobar que la nuclearidad que presenta el compuesto **21** en estado sólido se mantiene en disolución, se realizó un experimento de difusión DOSY con patrones externos.^{43,44} Para ello, se llevaron a cabo dos experimentos en las mismas condiciones, empleando en cada caso un patrón diferente, ¹TPhN y ¹TTMS, con el objetivo de comparar y corroborar los resultados obtenidos. Los datos correspondientes a dicho experimento se recogen en la tabla 2.4.

Tabla 2.4. Datos de coeficiente de difusión y Mm del complejo **21**.

	D_{21} [m ² s ⁻¹]	$D_{\text{patrón}}$ [m ² s ⁻¹]	$M_{\text{mteó.}}$ [g mol ⁻¹]	M_{mdet} [g mol ⁻¹]	$ \Delta M_{\text{m}} $ [%]
21^a	$5,585 \cdot 10^{-10}$	$7,265 \cdot 10^{-10}$ ^a	737,078	680,64	7
21^b	$5,441 \cdot 10^{-10}$	$9,853 \cdot 10^{-10}$ ^b	737,078	718,88	2,5

Empleando ¹TPhN^a y ¹TTMS^b como patrón.



El análisis de los datos obtenidos, según las ecuaciones descritas por Stalke, muestra que la masa molecular experimental del compuesto **21** en disolución, corresponde a una masa molecular teórica para una nuclearidad dos, con un error entre el 2,5 y 7%. Dado que el error posee un valor aceptable, se puede afirmar que para el derivado **21** la nuclearidad en disolución coincide con lo observado en estado sólido. Así, se puede concluir que en disolventes como tolueno o benceno el compuesto **21** se encuentra en forma no disociada CIP.

Con el objetivo de determinar si la nuclearidad del compuesto se ve afectada en presencia de disolventes dadores, como ocurre para el derivado **20**, se añadieron tres equivalentes de DMSO al compuesto $[KAlMe_3(ONL1)]_2$ y se realizaron experimentos de RMN- 1H y RMN- ^{15}N , observándose claras diferencias que evidencian la coordinación de las moléculas de DMSO. Por ejemplo, las señales correspondientes al grupo $AlMe_3$ en RMN- 1H y al grupo oximato en RMN- ^{15}N se desplazan a campo más bajo indicando el desapantallamiento de estos grupos como consecuencia de la coordinación del DMSO (Figura 2.13).

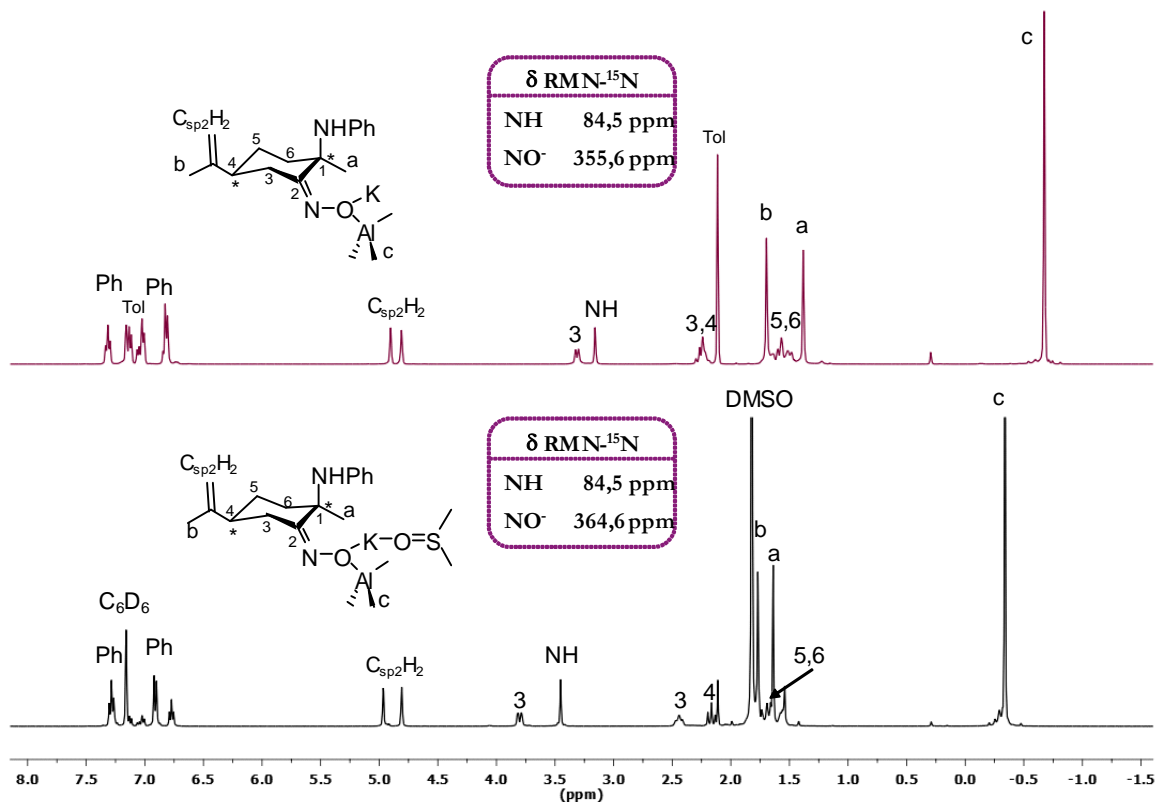


Figura 2.13. Espectro de RMN- 1H (298K, C_6D_6) y desplazamientos químicos en RMN- ^{15}N de los compuestos **21** y **21**·dmsO.

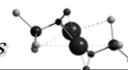
La coordinación de DMSO puede dar lugar a la ruptura de la estructura dímera del compuesto. Si ocurriera esto, se debería observar un cambio importante en el valor de la difusión del nuevo derivado. Es por ello, que se realizó nuevamente un experimento de difusión DOSY. Los valores para los coeficientes de difusión en ausencia y presencia de DMSO se recogen en la tabla 2.5. En este caso se empleó T⁺TMS como molécula de referencia en ambos experimentos.

Tabla 2.5. Datos de coeficiente de difusión y Mm del complejo **21** y del derivado **21·dmsO**.

	D ₂₁ [m ² s ⁻¹]	D _{T⁺TMS} [m ² s ⁻¹]	Mm _{teó.} [g mol ⁻¹]	Mm _{det} [g mol ⁻¹]	ΔMm [%]
21	5,441·10 ⁻¹⁰	9,853·10 ⁻¹⁰	737,078	718,88	2,5
21·dmsO	8,390·10 ⁻¹⁰	9,853·10 ⁻¹⁰	446,67	353,36	6,7

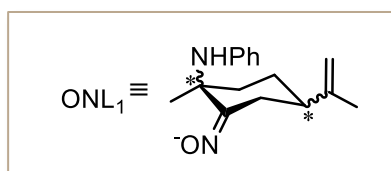
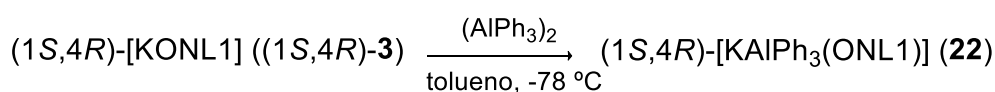
Atendiendo a los datos de difusión, se puede afirmar que la presencia de moléculas coordinantes como DMSO conducen a la ruptura de la estructura dímera del compuesto, ya que el valor de difusión para el derivado **21·dmsO** se aproxima al doble del valor correspondiente para el compuesto **21**. Este dato indica, que el nuevo complejo difunde a mayor velocidad que el compuesto de partida y, por tanto, es de un tamaño considerablemente menor. Estos datos son, de nuevo, indicativos de que en presencia de disolventes coordinantes estos compuestos forman estructuras mononucleares.

Conocida la estructura en estado sólido del compuesto **21**, se puede justificar la insolubilidad del derivado de sodio **20** en benceno y tolueno en base a dos razones: 1) probablemente en el compuesto **20** los ligandos se encuentren más próximos entre sí, debido al menor tamaño del átomo de sodio, impidiendo la interacción con las moléculas de disolvente y/o 2) que se den interacciones intermoleculares del tipo Na···CH₃-Al. En ambos casos se generarían compuestos poliméricos de elevado peso molecular capaces de disociarse en presencia de especies de naturaleza coordinante. Así pues, se puede proponer para el derivado **20** una estructura polinuclear en disolventes apolares capaz de ser fragmentada por moléculas dadoras como dimetilsulfóxido, de modo análogo a lo observado para el compuesto de potasio **3**.



2.2.2. Síntesis y caracterización de $[\text{KAlPh}_3(\text{ONL1})]_2$ (**22**)

El tratamiento de (1*S*,4*R*)-**3** con trifenilaluminio AlPh_3 en relación molar 1:1 en tolueno a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ permite obtener el complejo $[\text{KAlPh}_3(\text{ONL1})]_x$ (**22**), de acuerdo con la reacción que se describe en el esquema 2.7. El compuesto se aísla en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82 %. Conservando una disolución de este compuesto en tolueno a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante un mes se obtuvo un sólido microcristalino con un rendimiento del 49 %.



Esquema 2.7. Síntesis del compuesto **22**.

El compuesto **22** fue caracterizado por análisis elemental y en disolución por resonancia magnética nuclear mediante experimentos de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ y experimentos bidimensionales $\text{HSQC-}ed$, $\text{HMBC } ^1\text{H-}^{13}\text{C}$, $\text{HMBC } ^1\text{H-}^{15}\text{N}$ y DOSY . En este caso, a pesar de obtener monocristales no poseían la calidad suficiente para ser analizados por difracción de Rayos X.

Tal y como se ha descrito para el compuesto **21**, en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ del compuesto **22** registrados en C_6D_6 , se observa un juego de señales muy bien definido para el ligando oximato (Figura 2.14). También aparecen las resonancias de los grupos fenilo del fragmento AlPh_3 , en el intervalo de 8,07 a 7,22 ppm (d). Los desplazamientos de las señales del ligando con respecto a las señales que presenta el compuesto homometálico de potasio **3**, corroboran la coordinación del grupo AlPh_3 al ligando oximato y por consiguiente la formación de un nuevo derivado heterometálico **22**.

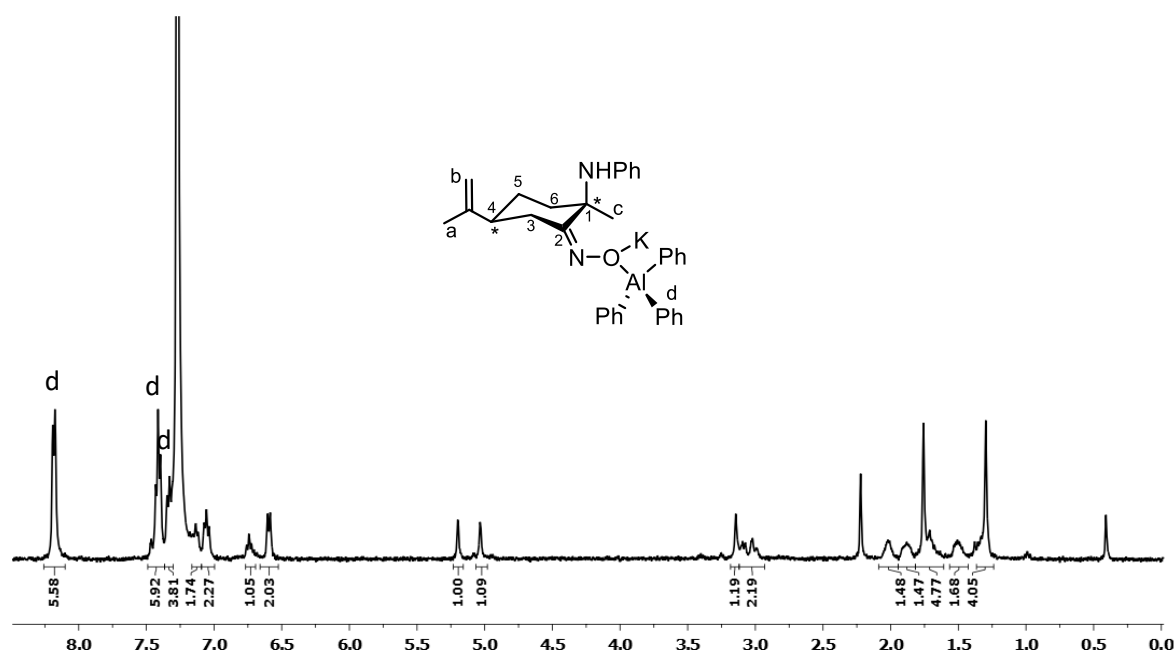


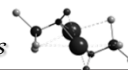
Figura 2.14. Espectro de RMN- ^1H (298K, C_6D_6) del complejo $[\text{KAlPh}_3(\text{ONL1})]_2$ (**22**).

Para estudiar la nuclearidad en disolución se realizó un experimento de difusión DOSY, empleando TPhN como patrón externo. Los datos obtenidos se encuentran recogidos en la tabla 2.6.

Tabla 2.6. Datos de coeficiente de difusión y Mm del complejo **22**.

	D_{22} [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	D_{TPhN} [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]	$M_{\text{mteó.}}$ [g mol^{-1}]	M_{mdet} [g mol^{-1}]	$ \Delta M_{\text{m}} $ [%]
22	$3,511 \cdot 10^{-10}$	$5,683 \cdot 10^{-10}$	1108,46	1075,58	9

El tratamiento de los datos obtenidos permitió determinar que la masa molecular para el derivado **22** se corresponde con la masa molecular de un compuesto tetranuclear.



2.3. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS NUEVOS DERIVADOS ALUMINATO QUIRALES.

Los derivados aluminio pueden actuar como bases o como nucleófilos. Los nuevos compuestos heterometálicos preparados y descritos en las secciones anteriores contienen grupos alquilo unidos al átomo de aluminio que pueden presentar carácter nucleofílico. Por otro lado, los resultados discutidos en el Capítulo 1 reflejan la capacidad básica del grupo oximato del ligando, manifestada en la inusual desprotonación del monómero de lactida. Por todo ello, resulta de gran interés evaluar de una forma más extensa la reactividad de estos compuestos para analizar su comportamiento básico frente al posible comportamiento nucleofílico de los grupos alquilo unidos al aluminio.

Para evaluar ambos comportamientos se llevaron a cabo distintos estudios de reactividad de los compuestos **20-22** frente a varios sustratos, que se discuten a continuación.

2.3.1. Reacciones con cetonas arílicas.

Los resultados obtenidos en el apartado de caracterización de los compuestos heterometálicos **20-22** ponen de manifiesto dos aspectos muy importantes, relacionados con la posible reactividad que estos compuestos pueden llegar a exhibir. En primer lugar, la alta tendencia que los metales alcalinos presentan para coordinar anillos aromáticos. En segundo lugar, la presencia de la unidad AlR_3 estabilizada por interacción con una base de Lewis que puede posibilitar la accesibilidad a este centro de reactividad de una manera fácil. Por ello se decidió estudiar la reactividad de dichos compuestos frente a fenonas, un tipo de molécula que contiene un anillo aromático, capaz de coordinarse al átomo alcalino y un grupo carbonilo susceptible de sufrir un ataque nucleofílico por parte del grupo metilo unido a aluminio o del ligando oximato, presente en estos compuestos. Este comportamiento evidenciaría el efecto sinérgico que la presencia de dos átomos metálicos de diferente naturaleza en **20-22** pudiera manifestar. Además, si la reacción se produjese se formarían productos finales de alto valor añadido, como por

ejemplo, un alcohol terciario quiral. Este hecho concordaría con lo descrito en bibliografía cuando se emplea este tipo de compuestos aluminato frente a distintos tipos de sustratos.³⁶

Se eligió *p*-metilpropiofenona como reactivo inicial para llevar a cabo esta reacción. Esta sustancia es producto de partida en la síntesis de numerosos fármacos eficaces frente a enfermedades como el VIH, alzhéimer o cáncer entre otras.⁴⁵ Por ello, es interesante la posibilidad de modificar dicho sustrato para dar lugar a sustancias con potencial efecto farmacológico.

A. Reactividad de **21** frente a *p*-metilpropiofenona.

En un tubo valvulado de RMN se hizo reaccionar el compuesto **21** con *p*-metilpropiofenona, en relación molar 1:2 compuesto dinuclear:cetona (1:1 átomo de potasio:cetona) utilizando como disolvente C₆D₆. El análisis espectroscópico del transcurso de la reacción nos permitió detectar de manera inmediata la formación de metano. Esta observación pone de manifiesto que ha tenido lugar una reacción de desprotonación por acción de un grupo metilo unido a aluminio. En la figura 2.15 se muestran los espectros de RMN-¹H, obtenidos a tiempo de reacción inicial, a 6 horas y a 13 horas. En el espectro de la figura 2.15a (t = 0) aparecen las señales de los productos de partida inalterados. Los espectros de RMN-¹H indican, al cabo de 6 horas de reacción (Figura 2.15b), la aparición de una señal nueva a 5,26 ppm. Esta señal se corresponde con un protón unido a un átomo de carbono, el cual en el espectro RMN-¹³C genera una resonancia a 98 ppm. Por otro lado, se observa, que en la mezcla de reacción queda producto de partida **21** sin reaccionar (Figura 2.15b). En el espectro que se recoge en la figura 2.15, tras 13 horas de reacción, se puede ver el incremento de intensidad de la señal a 5,26 ppm. debido a la conversión completa del compuesto **21** en un nuevo derivado. Sin embargo, continúan observándose señales correspondientes a la cetona sin reaccionar. A la vista de este resultado, de volvió a realizar la misma reacción con un único equivalente de cetona, de modo que la relación molar quedara establecida en 1:1 compuesto dinuclear:cetona, (2:1 átomo de potasio:cetona). El espectro obtenido, en estas condiciones, coincide con el que se recoge en la figura 2.15b.

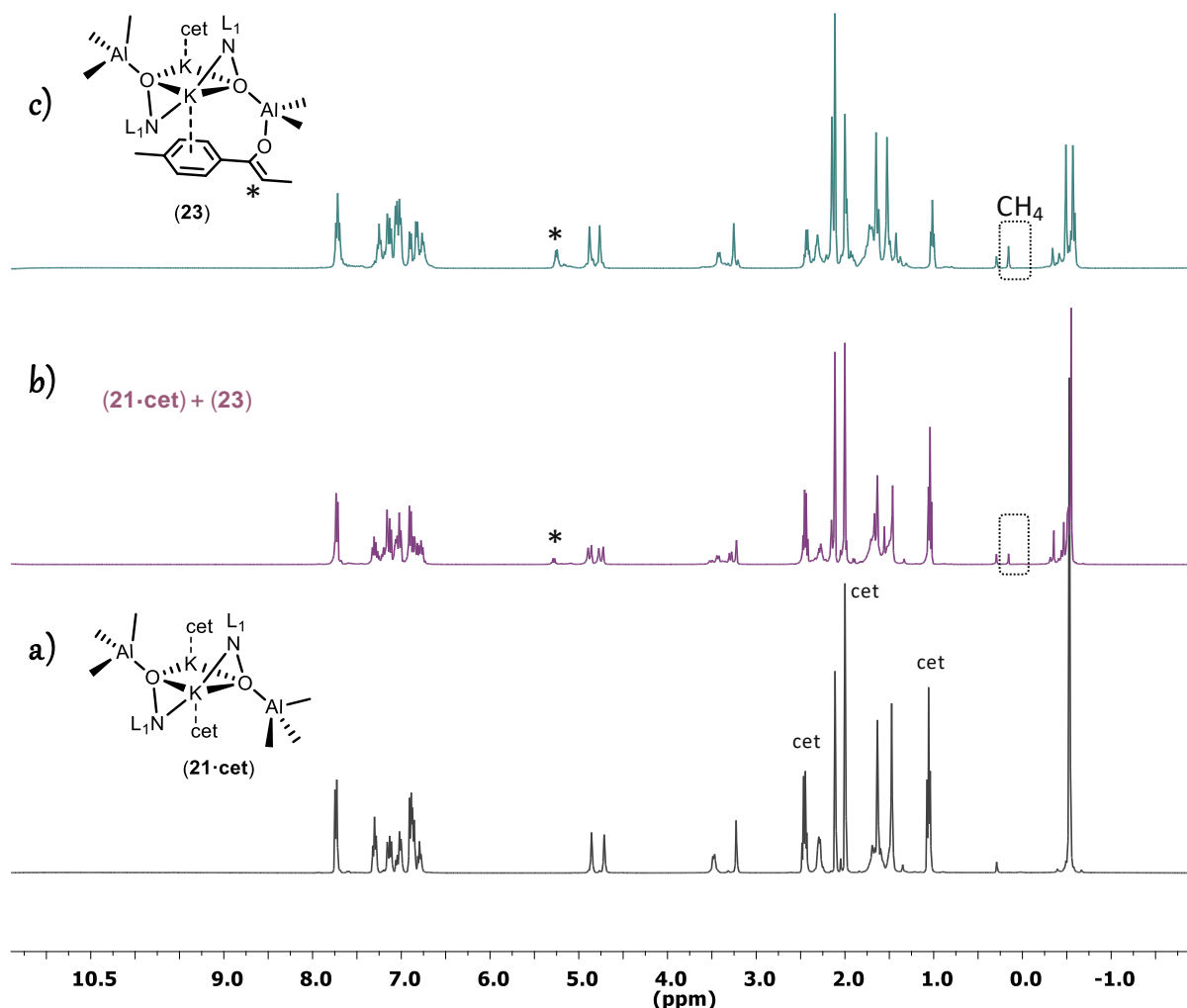
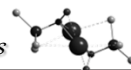


Figura 2.15. Espectros de la reacción de **21** con *p*-metilpropiofenona a diferentes tiempos. a) $t = 0$, b) $t = 6\text{h}$, c) $t = 13\text{h}$.

La misma reacción entre el compuesto **21** y la cetona en proporción molar 1:2, descrita a nivel de tubo de RMN, se llevó a cabo a nivel preparativo en tolueno como disolvente. Como resultado se aisló un compuesto aceitoso que fue caracterizado por análisis elemental y por resonancia magnética nuclear mediante experimentos de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C y experimentos bidimensionales HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N y DOSY.

El espectro RMN- ^1H de este compuesto, en C_6D_6 , era exactamente idéntico con el observado en la figura 2.15c, excepto por la no presencia de metano, como consecuencia del manejo que se había realizado del producto antes de la realización del

espectro. Mediante la realización de un experimento bidimensional HSQC-*ed*, que permite distinguir por colores los grupos CH y CH₃ (fase positiva) de los grupos CH₂ (fase negativa), se pudo confirmar la formación de un grupo CH, cuya señal correspondía a la observada a 5,26 ppm, ya que la señal debida a este átomo aparece en fase positiva (Figura 2.16). Además, los desplazamientos químicos de RMN-¹H y RMN-¹³C indican la formación de un átomo de carbono C_{sp2}, con un desplazamiento a 98 ppm en el espectro RMN-¹³C, el cual se encuentra localizado en la posición alfa respecto al grupo carbonilo. Estos datos indican la formación de una unidad C_{sp2}-H, lo que, a su vez, implica que se ha formado un doble enlace.

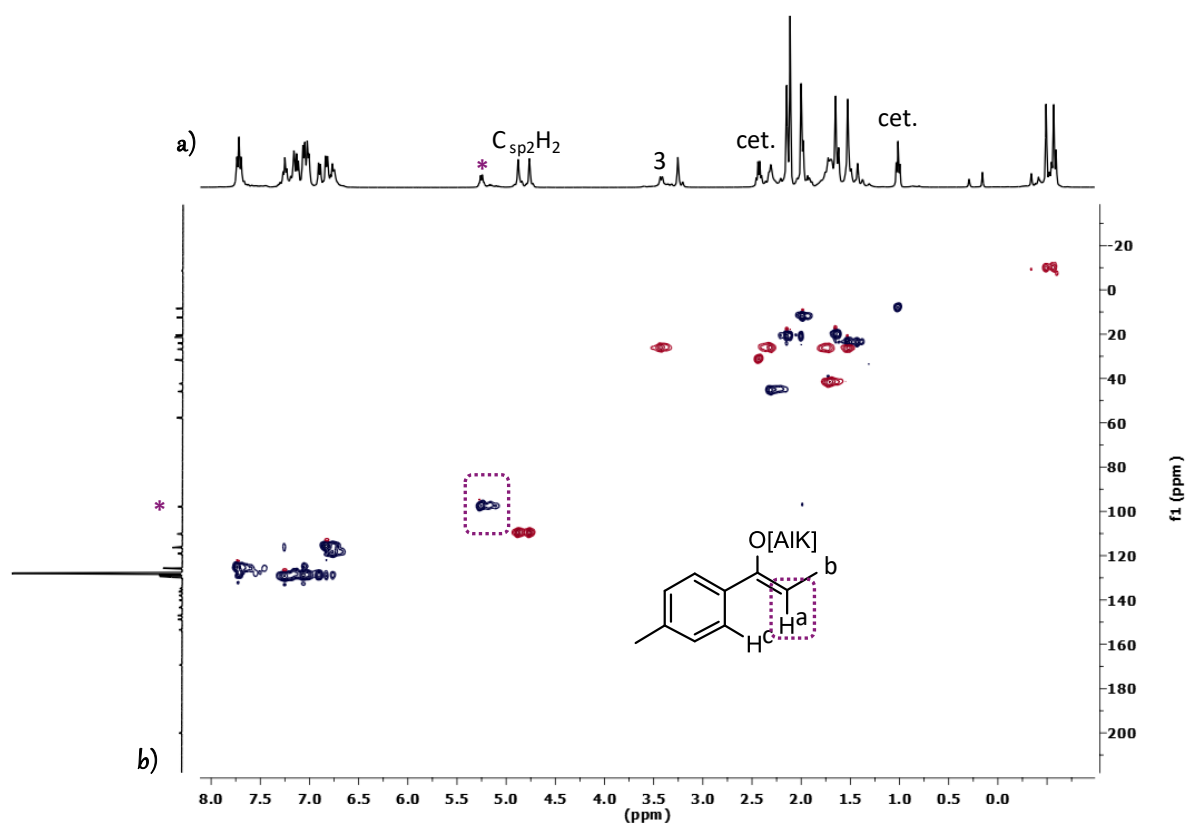
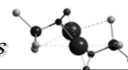


Figura 2.16. a) Espectro de RMN-¹H, b) espectro de RMN-¹³C y ¹H-¹³C HSQC-*ed* (298K, C₆D₆) de **23**. Los grupos CH y CH₃ (fase positiva) se han marcado en azul mientras que los grupos CH₂ (fase negativa) se han marcado en rojo.

Estas observaciones nos llevaron a concluir que en lugar del ataque nucleófilo al grupo carbonilo, como inicialmente proponíamos, tiene lugar la desprotonación de la cadena alquílica de la cetona, generando el nuevo derivado enolato



[KAlMe₃(ONL1)(cet)KAlMe₂(ONL1){OCHMe(*p*-Me-C₆H₄)}] (**23**), cuya disposición estructural se muestra en la figura 2.15c.

Admitiendo la formación de este derivado, la disposición del grupo enolato puede dar lugar a dos posibles estereoisómeros que se muestran en la figura 2.17, el isómero *Z* o el isómero *E*, de acuerdo a las reglas de prioridad de Cahn, Ingold y Prelog.

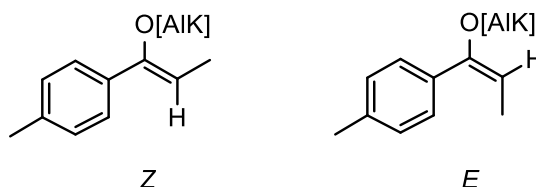


Figura 2.17. Posibles estereoisómeros del compuesto **23**.

Con el fin de identificar, cuál de los dos isómeros se ha formado, en primer lugar, era necesario determinar la asignación de todas las señales correspondientes al nuevo fragmento formado. Para ello, se realizó un experimento monodimensional TOCSY (de sus siglas en inglés “*Total Correlation Spectroscopy*”) para determinar la señal correspondiente al grupo metilo. De este modo, irradiando sobre la señal de uno de los hidrógenos de una cadena, aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos que se encuentran en los átomos de carbono de esa misma cadena. Por tanto, irradiando sobre la señal del hidrógeno C_{sp2}-H aparece en el espectro la señal del metilo con el que se correlaciona (Figura 2.18). Así pues, este experimento permitió asignar la señal del grupo metilo unido al doble enlace del enolato.

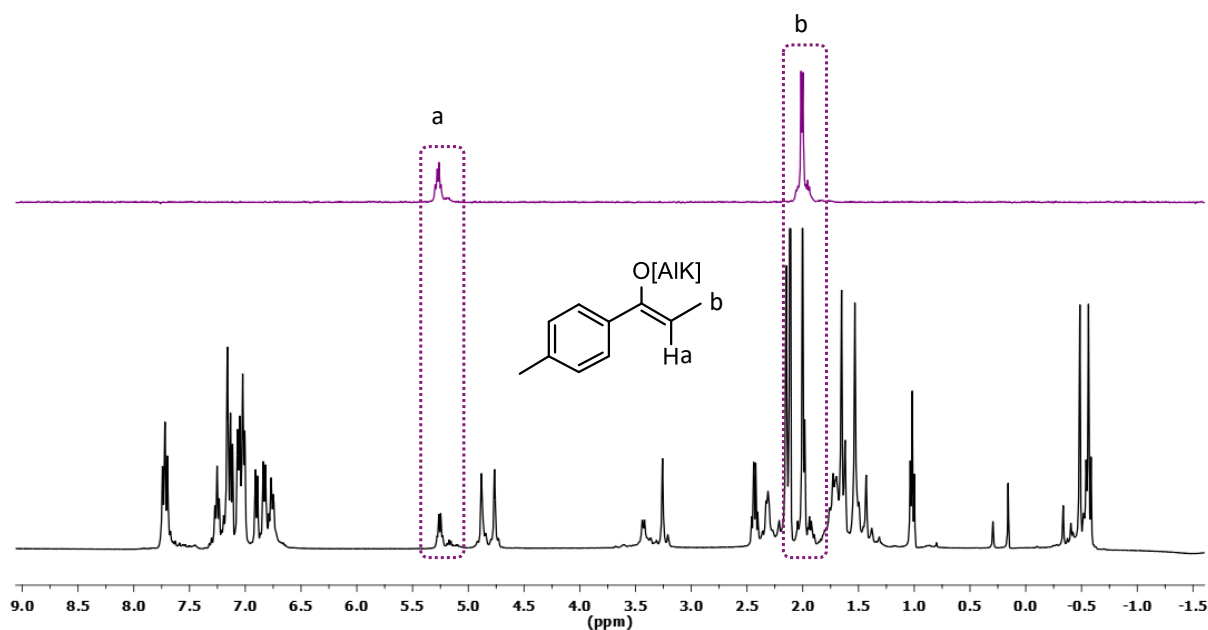


Figura 2.18. Espectro ^1H -TOCSY de **23** (irradiando la señal a 5,26 ppm).

Una vez asignadas las señales para los grupos $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ y metilo del enolato se realizó un experimento bidimensional NOESY. Con este experimento se pueden determinar qué átomos de hidrógeno se disponen próximos en el espacio, por lo que nos permitirá distinguir los isómeros *E* y *Z*. En el espectro NOESY del compuesto **23** (Figura 2.19), se puede observar que el átomo de hidrógeno adyacente al doble enlace se correlaciona con los hidrógenos del grupo metilo y con el átomo de hidrógeno en posición *orto* del anillo aromático. Por el contrario, para los átomos de hidrógeno del grupo metilo no existe esta correlación con el anillo aromático. Por tanto, podemos confirmar que se forma únicamente el isómero *Z*.

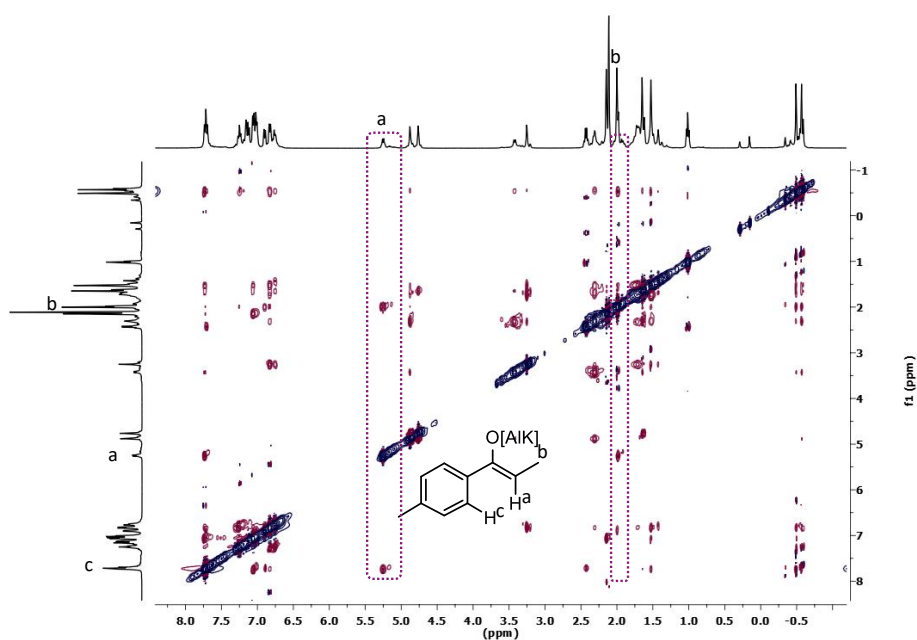
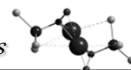


Figura 2.19. Espectro NOESY de **23** en C_6D_6 .

Para completar la caracterización del compuesto **23** en disolución, se llevó a cabo un experimento de difusión DOSY-2D. (Figura 2.20). Los datos obtenidos en este experimento se recogen en la tabla 2.7.

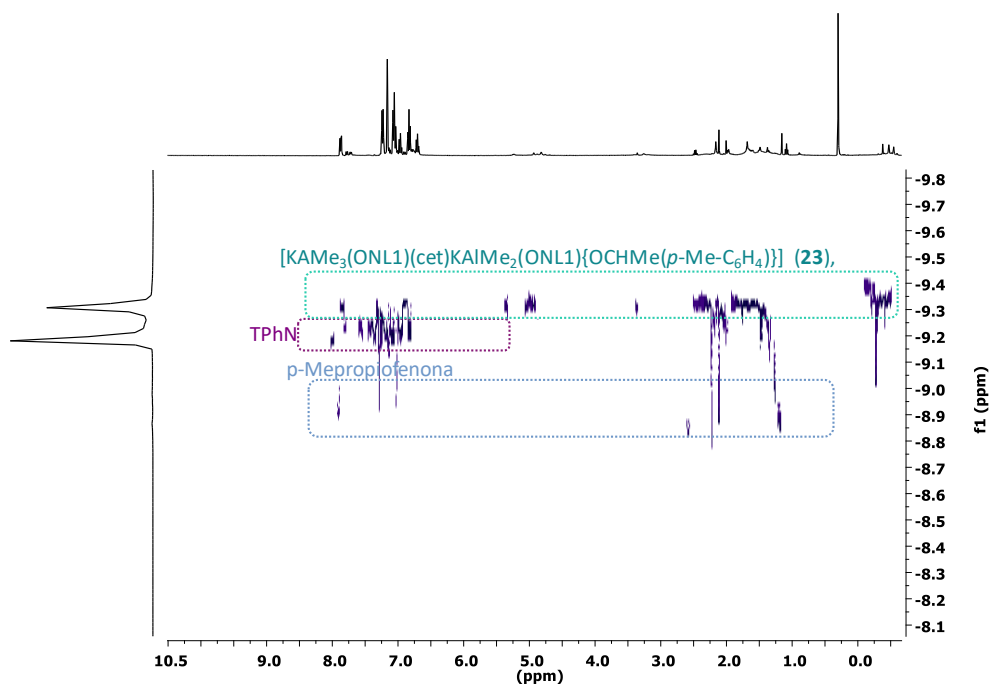


Figura 2.20. Espectro DOSY del compuesto **23**.

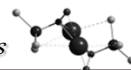
Tabla 2.7. Datos de coeficiente de difusión y Mm del compuesto **23**.

	D_{23} [m ² s ⁻¹]	D_{TPhN} [m ² s ⁻¹]	$Mm_{teó.}$ [g mol ⁻¹]	Mm_{det} [g mol ⁻¹]	ΔMm [%]
23	$5,159 \cdot 10^{-10}$	$6,700 \cdot 10^{-10}$	1000.48	1076.23	-8

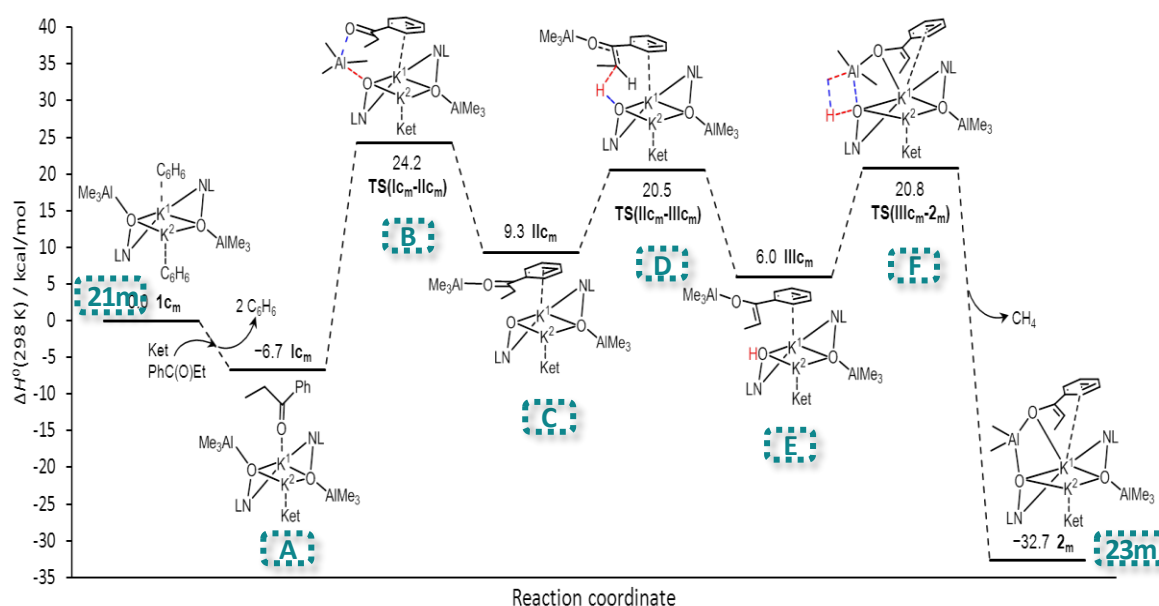
En base a estos resultados, se puede concluir que la estructura tetranuclear de partida del compuesto **21** [KAlMe₃(ONL1)]₂ no se fragmenta durante la reacción y la masa molecular determinada para el derivado **23** coincide con la esperada para una nuclearidad cuatro en la que una molécula de enolato está coordinada. Sin embargo, a pesar de que se requiere un segundo equivalente de cetona para que se complete la formación del enolato, se puede determinar tanto por los valores de difusión como por el espectro obtenido para este experimento, que la interacción de ésta con el centro metálico es lábil. Así pues, se observa que una molécula de *p*-metilpropiofenona difunde a mayor velocidad que el compuesto y probablemente se encuentre en un equilibrio de coordinación-descoordinación.

Con el fin de confirmar si la formación del compuesto **23** requiere el efecto cooperativo de los metales presentes en el compuesto **21**, se llevó a cabo la reacción de *p*-metilpropiofenona con AlMe₃ y con los correspondientes derivados homometálicos [K(ONL1)] (**3**) y [AlMe₂(ONL1)] (**15**) de forma independiente en tubo valvulado de RMN empleando C₆D₆ como disolvente. En ninguno de los tres casos se observó, espectroscópicamente, la formación de las señales correspondientes a un grupo enolato. En el caso del tratamiento con el compuesto [K(ONL1)] (**3**) no tiene lugar ninguna reacción, incluso después de calentar la mezcla durante seis horas a 100 °C. Por otro lado, en el tratamiento con [AlMe₂(ONL1)] se observó la descomposición del compuesto metálico mientras que la cetona quedaba inalterada. Cuando se añade *p*-metilpropiofenona sobre una disolución de AlMe₃ a temperatura ambiente, pasados cinco minutos se observa la formación de una mezcla de compuestos no identificables.

Se llevaron a cabo estudios teóricos de DFT en colaboración con el Dr. Manuel Temprado de la Universidad de Alcalá con el fin de conocer el mecanismo de la reacción de **21** con *p*-metilpropiofenona y justificar la formación de **23**. En este estudio se han



analizado todas las posibilidades de reacción y el camino energéticamente más favorable se muestra en el esquema 2.8.



Esquema 2.8. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de **21** con *p*-metilpropiofenona, calculado al nivel de teoría B3LYP¹⁸/6-311+G(2d,p)[tolueno]//B3LYP/6-31G(d) Ket = Me₂CO, L = CMe₂
C₆H₆ = tolueno o C₆D₆.

En un primer paso, tiene lugar la coordinación de dos moléculas de cetona a través del átomo de oxígeno del grupo carbonilo CO a los átomos de potasio desplazando así las moléculas de C₆D₆ que interaccionan con los átomos K1 y K2, para dar lugar a la formación de **A**. Esta especie, igual que el compuesto de partida **21**, es asimétrica presentando dos entornos de coordinación diferentes para los átomos de potasio, de modo que la reacción de formación de enolato puede tener lugar en cualquiera de los dos átomos de potasio (K1 o K2). Los cálculos teóricos realizados predicen que la reacción es energéticamente más favorable en el átomo de potasio más rico en densidad electrónica (K1). En el segundo paso, que coincide con la etapa determinante de la velocidad del proceso, se forma el intermedio **C** a través del estado de transición **B**. Este paso implica un cambio en la disposición de la cetona quedando coordinada al átomo de potasio por el anillo aromático y por el átomo de oxígeno al fragmento AlMe₃ además se produce la ruptura de la interacción Al⋯O(oximato). De este modo, la formación de **C** provoca un aumento de la basicidad del átomo de oxígeno

del grupo oximato que es ahora capaz de desprotonar el carbono en posición alfa de la cetona, dando lugar a la formación de una molécula de oxima que se mantiene coordinada a los átomos de potasio (**E**), a través del estado de transición **D**. Finalmente, en el último paso, el grupo oxima del ligando cede el protón a uno de los grupos metilo del fragmento AlMe_3 (estado de transición **F**), teniendo lugar así la formación del compuesto **23** junto a la eliminación de metano, lo cual desplaza el equilibrio hacia la formación del nuevo compuesto enolato.

El mecanismo propuesto explica que, experimentalmente en el proceso tenga lugar la conversión de la cetona en un 50 % independientemente de las cantidades utilizadas (1, 0.5 y 0.25 equivalentes). La reacción de desprotonación tiene lugar en el átomo de potasio más rico electrónicamente (K1). Este hecho probablemente se deba, a que la interacción entre el átomo de potasio más rico en densidad electrónica en **21** (K1) y el átomo de oxígeno de la cetona, sea más lábil y permita la migración del grupo carbonilo desde el átomo de potasio al átomo de aluminio que es el primer paso para que tenga lugar el proceso de desprotonación, mientras que la interacción con el otro átomo de potasio (K2) sea probablemente demasiado fuerte.

Todas estas conclusiones concuerdan con lo observado experimentalmente y con los datos encontrados en la caracterización espectroscópica por RMN.

Teniendo en cuenta que la molécula de cetona unida al átomo de potasio K2 permanece inalterada, simplemente coordinada, pero sin sufrir el proceso de desprotonación C-H, se intentó intercambiar la coordinación $\text{K2} \cdots \text{cetona}$ por $\text{K2} \cdots \text{THF}$, con la intención de formar un compuesto con una nueva estructura que presentara una molécula de THF unida al átomo de potasio K2 y una molécula de enolato en el átomo de potasio K1. Para ello, se adicionó un equivalente de THF a una disolución del compuesto **21** en C_6D_6 y a continuación se añadió un equivalente de cetona (relación 1:1:1). Se pudo comprobar mediante un experimento de difusión DOSY que la molécula de THF difunde a mayor velocidad que el compuesto **21** (Figura 2.21), concluyendo que, si existe una coordinación de THF al centro de potasio, ésta es lábil e igual que ocurre con la cetona, se encuentra en un equilibrio de coordinación-descoordinación.

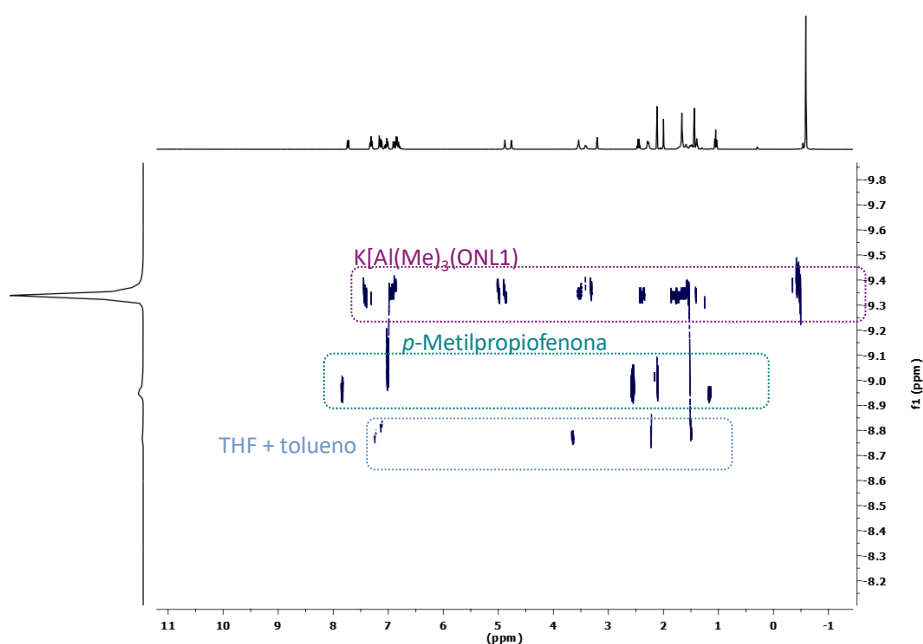
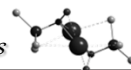


Figura 2.21. Espectro DOSY de la mezcla de reacción compuesta por **21**:THF:*p*-metilpropiofenona en relación 1:1:1 en C_6D_6 .

Sin embargo, sí que es efectiva la presencia del THF en cuanto a reactividad y cuando la mezcla de reacción en presencia de THF, se calentó a 80 °C durante seis horas, se observó la conversión de toda la cetona en enolato, sin observarse cetona coordinada. Por tanto, el experimento corrobora que, en presencia de THF, una de las posiciones queda bloqueada, probablemente la del átomo de potasio K2 coordinado a THF. El átomo de potasio K1 favorece la conversión completa de un equivalente de cetona, dando lugar a un compuesto asimétrico de fórmula $[KAlMe_3(ONL1)(thf)KAlMe_2(ONL1)(OCHMe_p-Tol)]$ (**23·thf**).

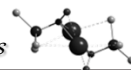
El cálculo teórico se ha completado mediante el estudio de otras posibles alternativas de evolución de la reacción. De esta forma, se podría considerar que el proceso de desprotonación de la cetona sea debida a la acción de los grupos metilo. Otra posibilidad considerada consiste en admitir que la reacción de desprotonación se produzca por el átomo de nitrógeno del oximato en lugar de por el átomo de oxígeno. Alternativamente se ha considerado un posible mecanismo concertado. También se analizó la reactividad más frecuente de estas especies con fragmentos AlR_3 que implica un ataque nucleófilo al carbono carbonílico para dar lugar a un alcohol terciario. Asimismo, se analizó la posibilidad de que la reacción de desprotonación se produzca

sobre el átomo de potasio menos impedido estéricamente. Sin embargo, todas estas posibilidades fueron descartadas, puesto que los correspondientes cálculos teóricos deducían caminos de reacción energéticamente menos favorables.

En este sentido es interesante destacar que el modo más frecuente de formación de derivados enolato de aluminio proviene del ataque nucleófilo de uno de los sustituyentes del fragmento AlR_3 sobre una cetona α - β -disustituída, que da como resultado la alquilación de la posición β y la generación del correspondiente grupo enolato. Estas reacciones, por lo general, requieren la presencia de un precursor metálico adicional. Otra metodología descrita consiste en la transmetalación a partir de un derivado enolato metálico previamente sintetizado. Existe un ejemplo descrito en el que se observa esta misma reactividad con un compuesto de aluminio, pero en el que se requiere una activación fotoquímica.⁴⁶ Sin embargo, en nuestro caso, la reacción transcurre por reactividad del compuesto heterometálico empleado, sin una activación extra.

Con el fin de obtener más evidencias que permitan avalar experimentalmente el mecanismo propuesto mediante cálculos teóricos, se llevó a cabo un estudio cinético, registrándose una serie de experimentos a temperatura variable y a concentraciones de compuesto y de sustrato constantes. Los distintos experimentos se realizaron a nivel de tubo de RMN en $tol-d_8$, manteniendo la temperatura deseada en el equipo y registrando diferentes espectros de protón cada cinco minutos. Las temperaturas seleccionadas fueron 80, 70, 65, 60 y 50 °C. Para llevar a cabo la cuantificación de la concentración del compuesto **21** se añadió tetrametilsilano (TMS) como molécula de referencia. Se escogió la señal a 5,26 ppm, correspondiente al hidrógeno del doble enlace del enolato, porque aparece en la región más despejada del espectro. A partir de la evolución del valor de la integral de esta señal con el tiempo, se pudo determinar la concentración del compuesto **21** a tiempo t .

La representación de $\ln([21]/[21]_0)$ vs t en cada experimento, da lugar a diferentes funciones lineales que determinan que la reacción es de orden uno respecto al



compuesto **21** (Figura 2.22) y se concluyó que la constante de velocidad k_{obs} (pendiente de la función) desciende con temperatura.

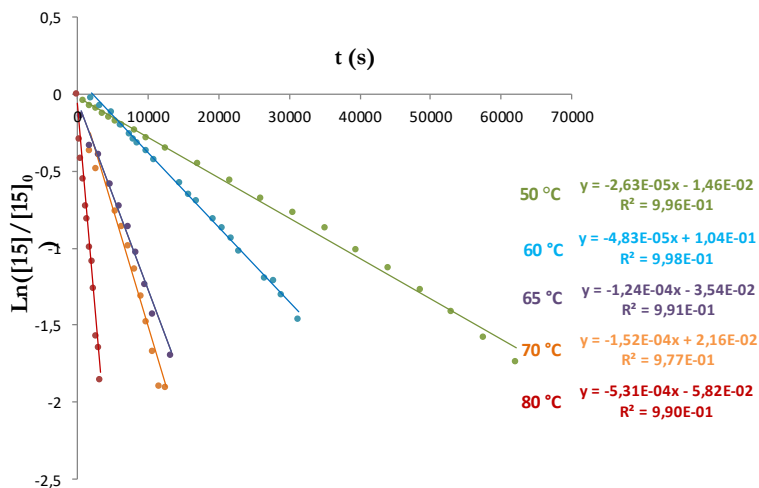


Figura 2.22. Representación del $\ln([21]/[21]_0)$ vs tiempo a diferentes temperaturas.

Asimismo, se realizó de forma estimada el estudio del orden de reacción respecto del sustrato considerando el método de concentraciones iniciales para dos experimentos realizados con 7 y 5 equivalentes a 65 °C como temperatura de trabajo (tabla 2.10). De esta manera se determinó que el orden de reacción es de 2 respecto a la cetona.

Por tanto, se puede concluir, que los estudios cinéticos realizados y los datos experimentales observados avalan la propuesta teórica planteada para explicar la formación de **23** (Esquema 2.8). El compuesto **21** reacciona con dos moléculas de *p*-metilpropiofenona (o en presencia de una molécula de *p*-metilpropiofenona y otra molécula dadora) y se produce la transformación de una molécula de cetona en un grupo enolato. Para que este proceso tenga lugar se requiere la presencia de dos átomos de potasio, una unidad aluminio-metilo y el grupo oximato que forman parte de una misma molécula, además en este caso el anillo aromático del sustrato estabiliza el sistema. En conjunto, se podría hablar de un efecto cooperativo a *varias bandas*.

2.3.2. Estudio de los factores que afectan a la formación del derivado enolato

A la luz de las conclusiones obtenidas en el análisis de comportamiento del compuesto **21**, se abordó el estudio de distintos factores que pueden afectar a su reactividad. De un lado estudiamos el comportamiento de los complejos **20** y **22** para analizar la influencia de la naturaleza del metal alcalino y del grupo alquilo unido al átomo de aluminio en la reactividad de estos derivados aluminato frente a *p*-metilpropiofenona. Asimismo, con el fin de evaluar la influencia del sustrato en el mecanismo de reacción se llevó a cabo la misma reacción con otras arilfenonas. Además, se estudió el efecto del disolvente en dicho proceso.

A. Influencia de los sustituyentes unido al átomo de aluminio.

La reacción del derivado **22** que contiene el grupo AlPh_3 con *p*-metilpropiofenona se llevó a cabo en un tubo de RMN valvulado. Esta misma reacción también se realizó a nivel preparativo, en tolueno durante 13 horas y 80 °C, obteniéndose un producto insoluble que se disuelve por calentamiento a una temperatura superior a 80 °C. Por enfriamiento de la disolución obtenida se logró aislar un sólido cristalino que se caracterizó como el compuesto $[\text{KAlPh}_3\{\text{OCHMe}(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4)\}]$ (**24**). Este derivado no pudo ser caracterizado en disolución por RMN debido a la insolubilidad que presenta en C_6D_6 y a la descomposición que sufre en $\text{DMSO}-d_6$. No obstante, la estructura en estado sólido de **24** pudo ser estudiada por difracción de Rayos X y se muestra en la figura 2.23.

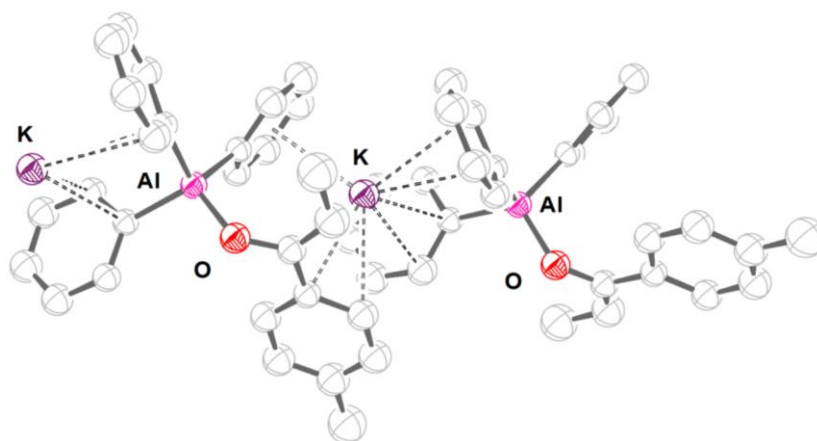
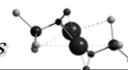


Figura 2.23. Diagrama ORTEP del derivado enolato heterometálico **24**

El compuesto aislado se corresponde con un derivado enolato aluminato de potasio. La estructura muestra una unidad AlPh_3 y un ligando enolato que conecta dicha unidad con un átomo de potasio. Se observa que el átomo de aluminio mantiene los tres grupos fenilo y exhibe un entorno tetracoordinado. La cuarta posición de coordinación la ocupa el enlace con la unidad C-O del ligando enolato. El átomo de potasio se encuentra interaccionando de forma η^6 con uno de los sustituyentes fenilo del átomo de aluminio tetraédrico y de forma η^2 con el anillo aromático del grupo enolato. El átomo de potasio completa su esfera de coordinación mediante dos interacciones adicionales η^2 con los grupos fenilo de una molécula adyacente. De este modo el derivado **24** se organiza, en estado sólido, en forma de cadenas poliméricas.

El compuesto **24** es uno de los pocos ejemplos de complejos enolato heterometálicos de metales de los grupos principales,⁴⁷⁻⁴⁹ y el único derivado enolato de aluminio y potasio caracterizado en estado sólido por difracción de Rayos X.

Como se puede observar, la estructura encontrada indica que se ha perdido el ligando terpénico, como consecuencia de la formación del ligando enolato. Este hecho es una evidencia del camino de reacción entre **21** y *p*-metilpropiofenona para la formación de **23**, propuesto en el esquema 2.8. De acuerdo con este mecanismo, el grupo oximato del ligando actúa como base, desprotonando el grupo CH_2 del fragmento alquilo de la cetona, con formación de la especie **E** (Esquema 2.8). Sin embargo, en este caso, no tiene lugar la transferencia del protón sustraído por parte del ligando oximato

al grupo alquilo unido al átomo de aluminio, debido a la mayor fortaleza del enlace Al-Ph respecto al enlace Al-Me que impide este paso de la reacción. Por el contrario, ahora la especie E (Esquema 2.8) evoluciona con el desprendimiento de HONL1 y la formación del derivado **24**.

B. Influencia del metal alcalino.

La reacción del derivado **20**, que contiene sodio, con *p*-metilpropiofenona fue estudiada en tubo de RMN utilizando C₆D₆ como disolvente y a nivel preparativo en tolueno a 60 °C durante seis horas. A pesar de que dicho compuesto **20** es insoluble en disolventes apolares, la utilización de estos disolventes fue posible porque la *p*-metilpropiofenona es capaz de romper los agregados que forma este derivado, solubilizando a **20** a temperatura ambiente. En el transcurso de la reacción a 60 °C tiene lugar la generación de un nuevo producto insoluble en el disolvente de reacción (tolueno), de modo que únicamente fue posible su caracterización espectroscópica por RMN-¹H en DMSO-*d*₆.

En la figura 2.24a se muestra el espectro de RMN-¹H correspondiente al compuesto **20•cetona** en DMSO-*d*₆ (tiempo de reacción = 0). Mientas que en la figura 2.24b se representa la caracterización espectroscópica de RMN-¹H que se obtiene de la nueva especie en DMSO-*d*₆. En dicho espectro se puede observar la señal a 4,80 ppm correspondiente a un protón del grupo metileno de un fragmento enolato, indicando que de nuevo se ha producido la desprotonación de la cetona para dar lugar al derivado enolato [NaAlMe₂(ONL1)(dmsO)(OCHMe(*p*-Me-C₆H₄))] (**25**). Teniendo en cuenta que para **20**, en presencia de DMSO, se propone una estructura heterobimetálica [NaAlMe₃(ONL1)·(dmsO)], también el compuesto **25**, en este mismo disolvente, presentaría una estructura bimetálica con una disposición similar a la propuesta en la figura 2.24b.

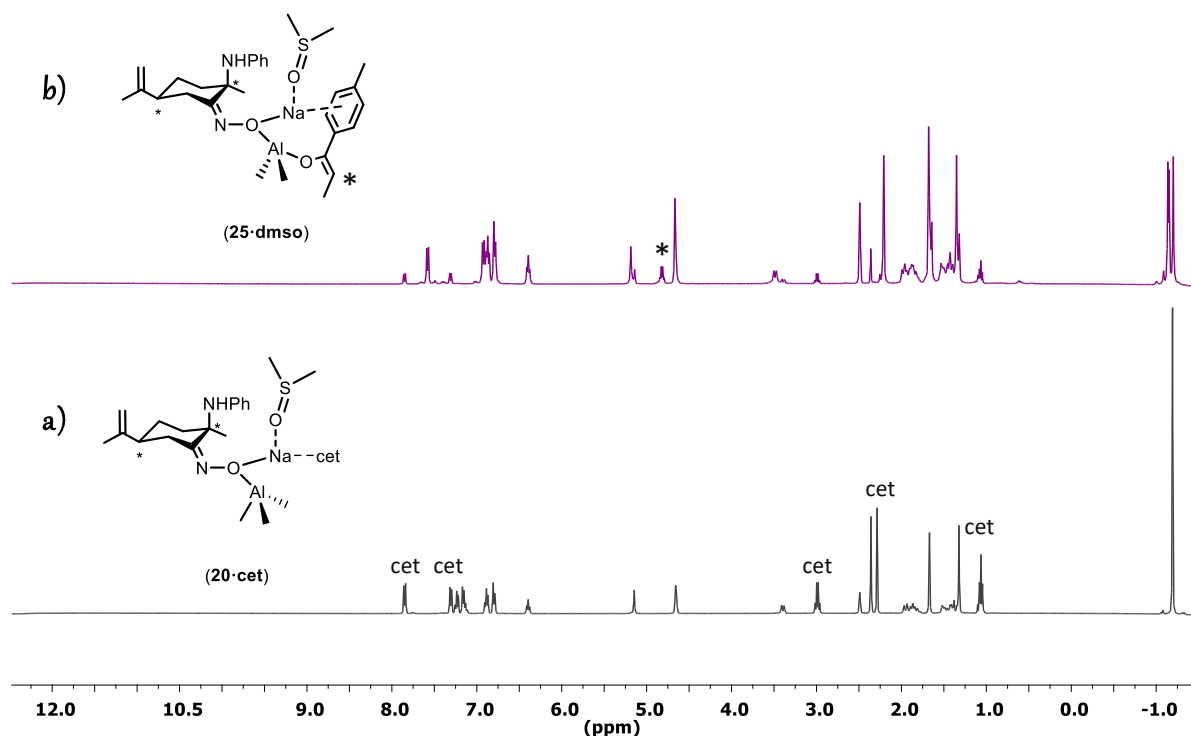
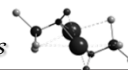


Figura 2.24. a) Espectro de RMN- ^1H del compuesto **20·cetona** en DMSO- d_6 . b) Espectro de RMN- ^1H del compuesto **25** en DMSO- d_6 .

Por tanto, a partir de la reacción de los compuestos de potasio **21** y **22** con *p*-metilpropiofenona a 80 °C en tolueno se logra la formación de nuevos derivados enolato. Se ha observado que la reacción transcurre de la misma manera si se emplea el complejo de sodio **20**, requiriendo, para este compuesto, una temperatura de reacción menor (60 °C), evidenciando que la interacción es más favorable con el derivado de sodio.

Con el fin de intentar explicar esta observación se realizaron diferentes experimentos de difusión DOSY a tiempo inicial y temperatura ambiente antes de que tuviera lugar la reacción de desprotonación. Para ello, se realizaron dos ensayos diferentes; en un tubo de RMN se preparó una muestra de **20·cet** en C_6D_6 en presencia de TMS como patrón (Figura 2.25a), mientras que en otro tubo de RMN se realizó la misma operación empleando el compuesto **21·cet** en el mismo disolvente (Figura 2.25b).

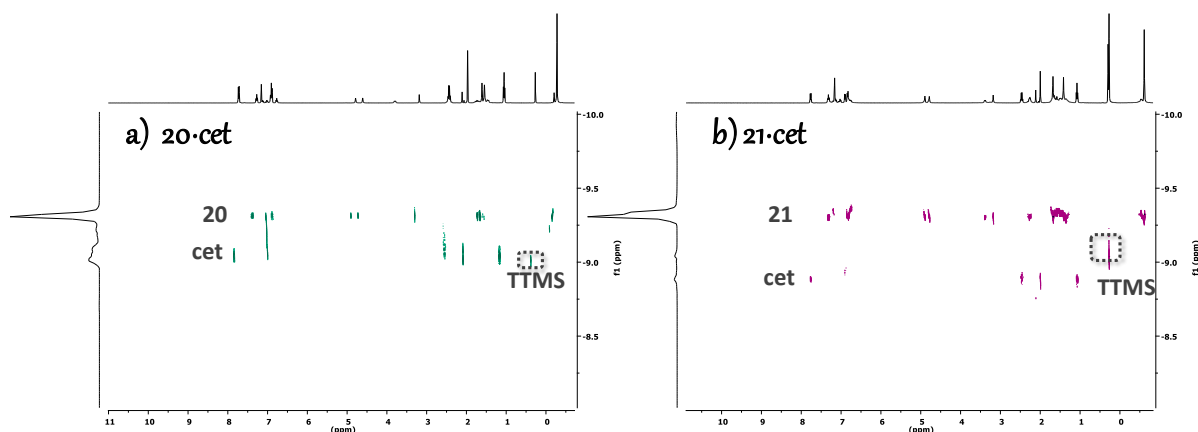


Figura 2.25. Espectros obtenidos en los experimentos de difusión DOSY para **20·cet** (a) y para **21·cet** (b).

Al superponer ambos espectros de difusión obtenidos (Figura 2.26) se puede ver que la señal correspondiente al patrón coincide, lo que nos permite afirmar que las condiciones son las mismas para ambos experimentos.

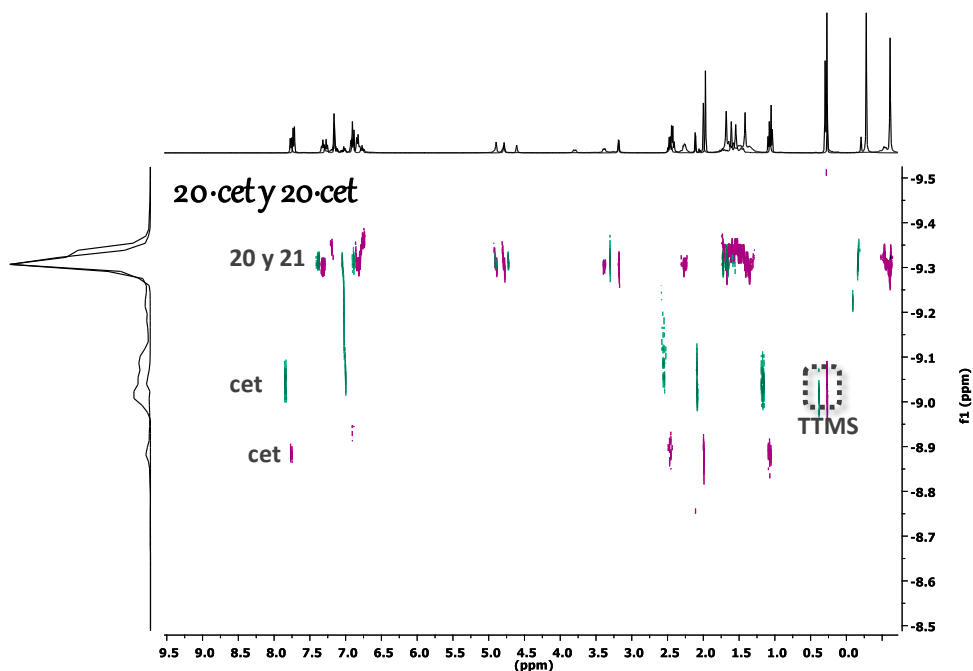
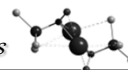


Figura 2.26. Experimentos de difusión DOSY solapados para los derivados **20·cet** y **21·cet**, empleando TTMS como patrón

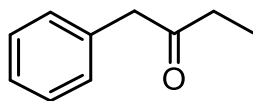
Además, el análisis del espectro representado en figura 2.26 y de los resultados obtenidos en estos experimentos permite obtener dos conclusiones. La primera



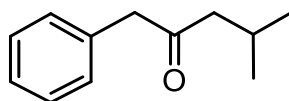
conclusión, es que la difusión para los compuestos **20** y **21** coinciden, lo que manifiesta que, en presencia de la cetona el compuesto de sodio **20** presenta una nuclearidad análoga a la del compuesto de potasio **21**, el cual es un derivado tetranuclear $[\text{MAlMe}_3(\text{ONL1})]_2$. La segunda, sería que el frente de difusión de las señales correspondientes a la cetona difunde a menor velocidad en el caso del derivado de sodio **20**. Este resultado demuestra que la interacción $\text{Na} \cdots \text{OC}$ es más fuerte que la interacción $\text{K} \cdots \text{OC}$. Este efecto se puede atribuir al menor tamaño del átomo de sodio, que lo convierte en un ácido de Lewis más duro y por tanto está más favorecida su interacción con el átomo de oxígeno de la cetona.

C. Influencia del sustrato.

Como se ha indicado anteriormente, la etapa limitante de la velocidad en el camino de reacción propuesto en el tratamiento de **20-22** con *p*-metilpropiofenona coincide con la transformación de la especie **A** en la especie **C** a través del estado de transición **B**, como se representa en el esquema 2.8. En este paso, la cetona cambia su disposición orientando el grupo carbonilo hacia el fragmento AlMe_3 , quedando anclada por el anillo aromático al metal alcalino. Esta observación nos llevó a proponer el estudio de la reactividad de los compuestos **20** y **21** con otras arilfenonas. Para ello, se utilizaron las que se muestran en la figura 2.27, 1-fenil-2-butanona y 1-fenil-4-metil-2-pentanona. Estos compuestos orgánicos presentan dos grupos metileno en posición α con respecto al grupo carbonilo. La presencia de un fragmento metileno entre el grupo carbonilo y el sustituyente arilo aporta mayor flexibilidad al compuesto orgánico, lo que facilitaría la migración del grupo carbonilo en la etapa limitante de la velocidad, favoreciendo así el proceso de abstracción del protón. De esta manera, se puede determinar la influencia del sustrato en el transcurso de la reacción.



1-Fenil-2-butanona



1-Fenil-4-metil-2-pentanona

Figura 2.27. Otras arilfenonas empleadas como sustratos.

La reacción de los compuestos **20** y **21** con dichas cetonas fue realizada en tubo de RMN valvulado utilizando C_6D_6 como disolvente y a nivel preparativo en tolueno a 50 °C.

A modo de ejemplo en la figura 2.28 se muestra el espectro de RMN- 1H de la mezcla de reacción entre el derivado **21** y 1-fenil-4-metil-2-pentanona. En dicho espectro se pueden ver dos singletes a 5,26 ppm y 5,17 ppm (c), asignables a grupos CH olefínicos y que aparecen con una relación de intensidades 1,5:1, respectivamente. La multiplicidad de estas resonancias evidencia que el protón correspondiente no experimenta acoplamiento con ningún otro átomo de hidrógeno, indicando que se ha producido la reacción de desprotonación en el átomo de carbono en posición 1. El desplazamiento a 5,26 ppm, junto con el conjunto de datos de caracterización espectroscópica por DOSY y experimentos bidimensionales ponen de manifiesto la formación de un compuesto que hemos designado como **26** y que debe presentar una disposición similar a la observada para el derivado **23**. La estructura propuesta para el nuevo compuesto **26** se representa en la figura 2.28. Esta propuesta también queda avalada por el resultado que se describe en el apartado siguiente que ha posibilitado la formación del derivado orgánico **g**. No obstante, la complejidad de los espectros obtenidos por RMN impide, en estos momentos, la correcta caracterización del conjunto de compuestos formados en esta reacción.

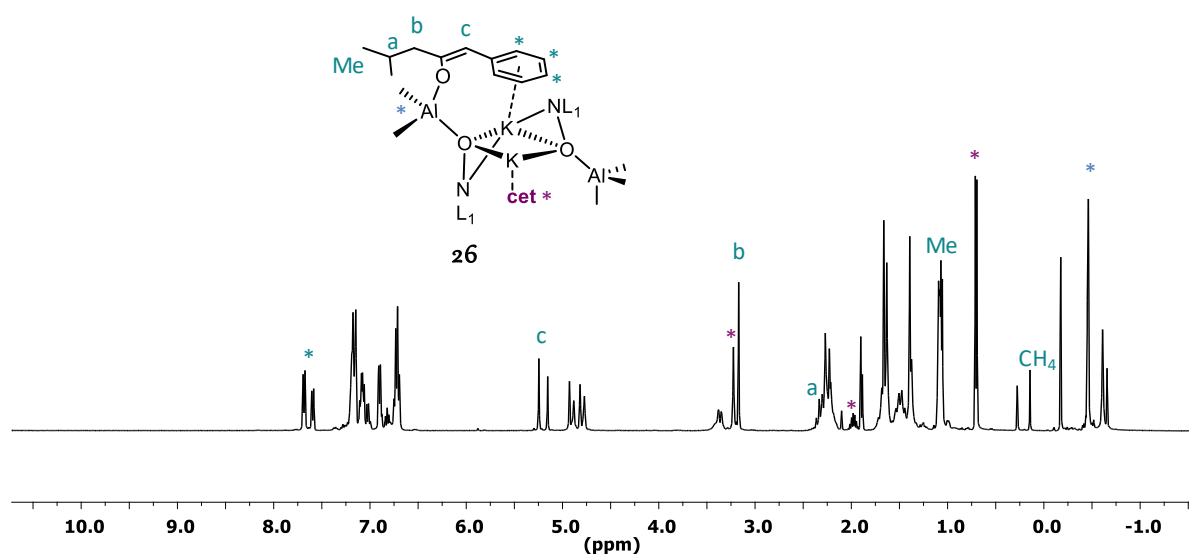
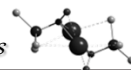
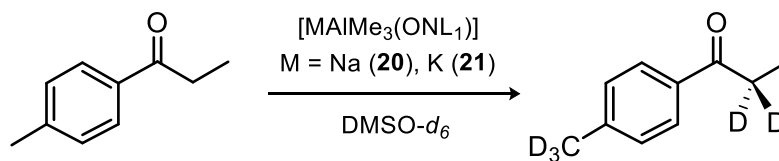


Figura 2.28. Espectro de RMN- ^1H (298K, C_6D_6) de la mezcla de reacción de **21** y 1-fenil-4-metil-2-pentanona.

D. Influencia del disolvente.

Teniendo en cuenta que los compuestos **20** y **21** en presencia de DMSO se encuentran en forma mononuclear, se decidió llevar a cabo la reacción de estos compuestos en una disolución de $\text{DMSO}-d_6$ con *p*-metilpropiofenona, para analizar la influencia del disolvente, junto con el efecto de la nuclearidad de los complejos en este tipo de reacciones.

Estas reacciones se han realizado solo a nivel de tubo de RMN valvulado y no a nivel preparativo. Para ello, se han preparado diferentes muestras de la disolución compuesto:cetona en relación molar 1:2 en $\text{DMSO}-d_6$. Las muestras se calentaron a 80 °C y se siguió la evolución espectroscópica con el tiempo. El análisis de los espectros de RMN obtenidos permitió concluir la no formación de ningún derivado enólico. Por el contrario, se detectó el proceso de deutерación del grupo NH del ligando, del grupo CH_2 adyacente al grupo carbonilo (b) y del grupo metilo en posición *para* del anillo aromático de la cetona (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Proceso de deuteración de *p*-metilpropiofenona en presencia de los compuestos **20** y **21** en DMSO- d_6 .

La figura 2.29 muestra la evolución espectroscópica del proceso de deuteración de *p*-metilpropiofenona en presencia del compuesto **21**, a diferentes tiempos de reacción.

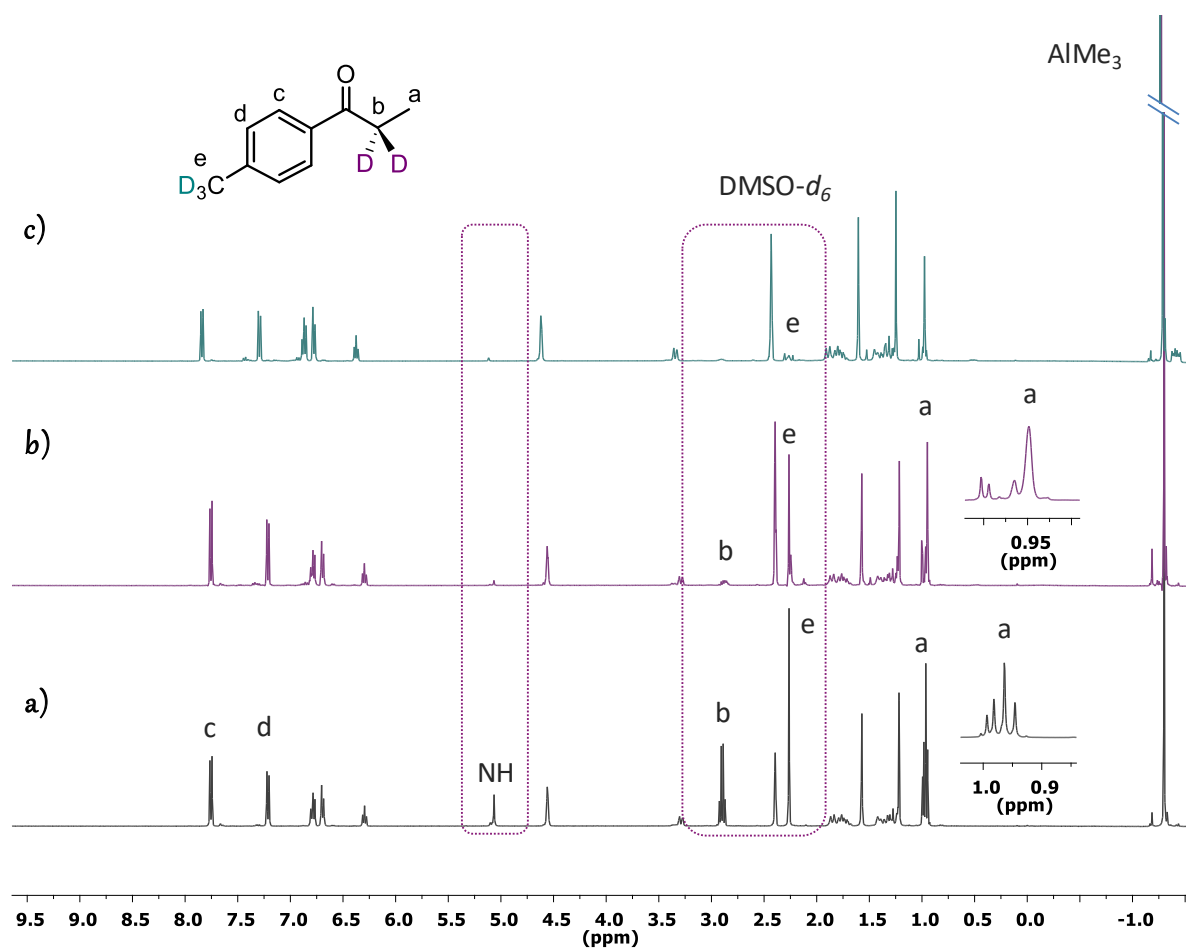
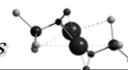


Figura 2.29. Evolución en RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6) del proceso de deuteración de *p*-metilpropiofenona en presencia del compuesto **21**, a) $t = 0$, b) 2h 30 min a 80 °C, c) 8h a 80 °C.



La figura 2.29a se corresponde con el espectro de RMN de ^1H a temperatura ambiente y a tiempo inicial. En la figura 2.29b (2 horas 30 minutos a $80\text{ }^\circ\text{C}$), se puede ver la desaparición simultánea de las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del grupo metileno adyacente al grupo carbonilo (b) y del grupo amina del ligando. Cabe destacar que, la resonancia correspondiente al grupo metilo (a) pierde su multiplicidad, pasando de ser un triplete a un singlete. Tras 8 horas de reacción a $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 2.29c) desaparece por completo la señal correspondiente al grupo metilo en posición *para* del anillo aromático (e). El incremento de la señal residual de los hidrógenos del disolvente es una evidencia clara de que tiene lugar el proceso de deuteración.

Más indicativo es en este caso los datos que aporta el espectro de RMN- ^{13}C , ya que se observa un cambio en la multiplicidad de los grupos cuyos átomos de hidrógeno han sido intercambiados por deuterio, como consecuencia del distinto número cuántico de spin nuclear I (Figura 2.30).

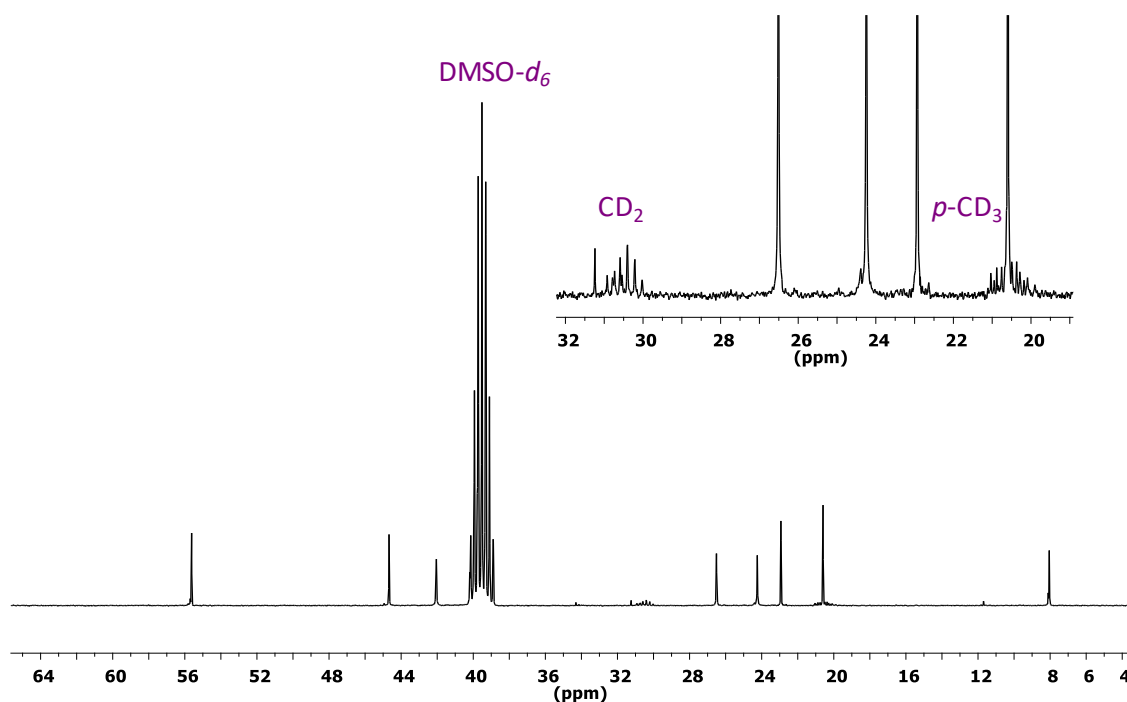


Figura 2.30. Espectro de RMN- ^{13}C (298K, $\text{DMSO}-d_6$) de la especie final deuterada.

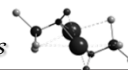
En este punto cabe señalar que los compuestos homometálicos de sodio **2** y de potasio **3** sufren procesos de intercambio H/D en $\text{DMSO}-d_6$, incorporando átomos de

deuterio en el grupo amina y en uno de los hidrógenos diastereotópicos del carbono en posición 3 del ligando oximato (efecto discutido en el apartado 1.3.2 del Capítulo 1). A la vista de este comportamiento, se llevó a cabo el estudio de deuteración de *p*-metilpropiofenona en presencia de los derivados **2** y **3** en DMSO-*d*₆ a temperatura ambiente. En este caso, además del grupo NH, la deuteración del grupo CH₂ y del grupo CH₃ del anillo aromático tiene lugar incluso sin calentar la muestra, siendo el proceso más rápido para el compuesto de sodio **2**.

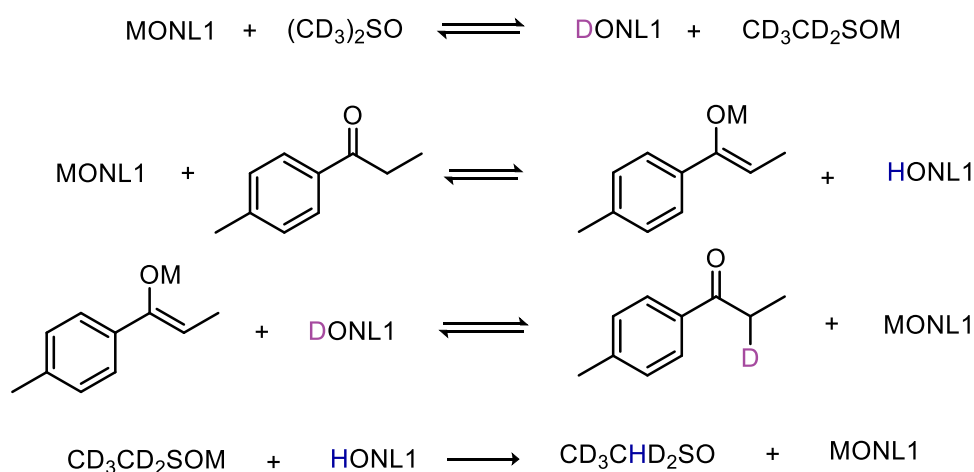
La observación de que el proceso de intercambio H/D transcurre a mayor velocidad en el caso de los compuestos homometálicos, respecto a los derivados heterometálicos se puede explicar teniendo en cuenta que el fragmento AlMe₃ unido al átomo de oxígeno del grupo oximato ejerce un impedimento estérico que limita el intercambio H/D en los complejos heterometálicos. Además, es destacable que del mismo modo que ocurría en la reacción de formación del enolato, el intercambio H/D tiene lugar más rápidamente para el derivado de sodio **20**.

Cuando se calentó una disolución de *p*-metilpropiofenona en DMSO-*d*₆ a 80 °C durante una semana no se observó ningún cambio en el espectro de RMN-¹H. Este mismo procedimiento se repitió en presencia de la molécula libre que contiene la oxima sin apreciarse tampoco ningún cambio, ni, por supuesto, intercambios H/D. Estas observaciones ponen de manifiesto el efecto determinante de la presencia de los centros metálicos en los procesos de deuteración encontrados en nuestros estudios.

Como se ha indicado anteriormente en el Capítulo 1, los procesos de intercambio H/D son reacciones ampliamente estudiadas y conocidas. En general, la incorporación de átomos de deuterio transcurre a través de tres tipos de mecanismos: ácido-base, radicalarios o catalizados por metales de transición.⁵⁰ En los últimos años, se ha descrito la formación de radicales de la molécula de dimetilsulfóxido en presencia de bases de potasio capaces de deutarar diferentes arilmetilaminas. Dicho proceso radicalario se inhibe en presencia de un atrapador de radicales como la benzoquinona.⁵¹ Así pues, con el fin de obtener más información sobre el intercambio observado en nuestras reacciones y con el fin de determinar si transcurre por un mecanismo radicalario, se llevaron a cabo las mismas en presencia de benzoquinona. En estas condiciones se continúa observando el intercambio H/D, lo que nos permite concluir que la reacción



no transcurre vía radicales. Por ello, proponemos que la reacción tiene lugar a través de un proceso ácido base similar al que se muestra en el esquema 2.10.⁵²



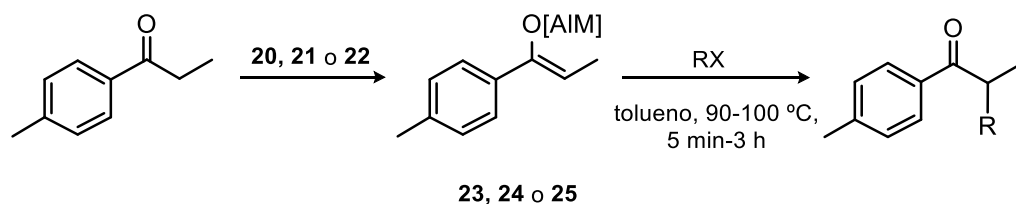
Esquema 2.10. Mecanismo de deuteración propuesto.

Cuando se lleva a cabo la reacción con un exceso de cetona se produce la deuteración completa con la recuperación de la especie metálica inicial del compuesto por lo que se considera que se trata de un proceso catalítico. Si el proceso de deuteración transcurriera por el mecanismo que se propone podría ser una estrategia para lograr el diseño de un ciclo catalítico para la formación de nuevos enlaces C-C.

2.4. FORMACIÓN DE ENLACES C-C.

La formación de nuevos enlaces C-C es uno de los objetivos más demandados en química sintética. Dentro de este área despierta gran interés la formación de nuevos carbonos cuaternarios quirales ya que gran parte de los productos con propiedades terapéuticas contienen un carbono de este tipo,⁵³ debido a la diversidad estructural y restricción conformacional que aporta la presencia de cuatro sustituyentes diferentes.⁵⁴ En este sentido es habitual el empleo de derivados enolato de aluminio como herramientas sintéticas útiles para la formación de enlaces C-C.⁵⁵ El fundamento de esta reacción se basa en el ataque nucleófilo del enolato sobre un electrófilo.

Teniendo en cuenta estos criterios, decidimos realizar algunos ensayos intentando analizar la reactividad de nuestros derivados enolato **23-25** frente a diferentes haluros de alquilo (RX), de acuerdo con la reacción que se describe en el esquema 2.11. De esta forma se consiguió la formación de nuevos enlaces C-C dando lugar a los compuestos orgánicos que se recogen en la tabla 2.8. Cabe señalar que los compuestos **c**, **d** y **f** son nuevos y no se encuentran descritos en la bibliografía.

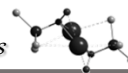


Esquema 2.11. Reacción de **23-25** con haluros de alquilo.

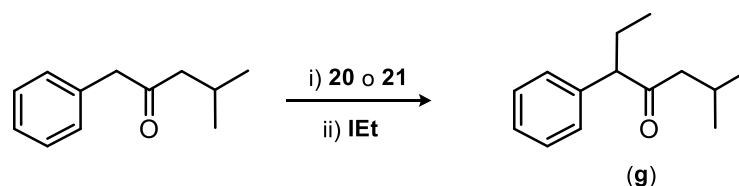
Tabla 2.8. Cetonas obtenidas a partir de la *p*-metilpropiofenona.

	Producto	Condiciones RX,t,T	Compuesto	Conversión ^a (%)	Rendimiento ^b (%)
a		R=Me, X=I 30 min 90 °C	21	99	32
b		R=Et, X=I 60 min 100 °C	20	99	30
			21	96	26
			22	82	19
c		R=Pr, X=I 180 min 100 °C	21	92	26
d		R= ^t BuBn, X=Br 180 min 100 °C	20	97	≈47
			21	94	
e		R=C ₆ F ₅ , X=Br 90 min 90 °C		20	15
f			21	70	45

^a Valor obtenido mediante RMN a partir del enolato formado, ^b Producto final después de la cromatografía en columna.



Hemos descrito, anteriormente, la reacción de **20** y **21** con 1-fenil-4-metil-2-pentanona, comentando que, en estos momentos, solo hemos sido capaces de identificar en la mezcla de reacción final una posible especie que debe presentar una disposición similar a **23**. El tratamiento de esta mezcla de reacción con yoduro de etilo permitió la obtención de un producto **g** que implica la alquilación en la posición del carbono adyacente al grupo carbonilo, tal y como se indica en el esquema 2.12.



Esquema 2.12. Reacción de alquilación de la 1-fenil-4-metil-2-pentanona.

Todos los compuestos orgánicos fueron purificados por cromatografía, empleando sílica como fase estacionaria y una mezcla de hexano:diclorometano como eluyente y han sido caracterizados espectroscópicamente por resonancia magnética nuclear. La figura 2.31 muestra a modo de ejemplo el espectro de RMN- ^1H , en CDCl_3 del compuesto **d**. En dicho espectro, destaca como señal característica la correspondiente a los átomos de hidrógeno del grupo metileno procedente del fragmento *tert*-butilbencilo (c). Al formarse el nuevo enlace C-C, estos hidrógenos se vuelven diastereotópicos y por ello, aparecen dos multipletes correspondientes a cada uno de ellos. La señal a 3,73 ppm se corresponde con el hidrógeno adyacente al grupo carbonilo (2) que aparece como un sextuplete resultante del acoplamiento con el grupo metilo y el grupo metileno. Además, se puede ver la señal del grupo *tert*-butilo y a campo bajo, los hidrógenos pertenecientes a los anillos aromáticos.

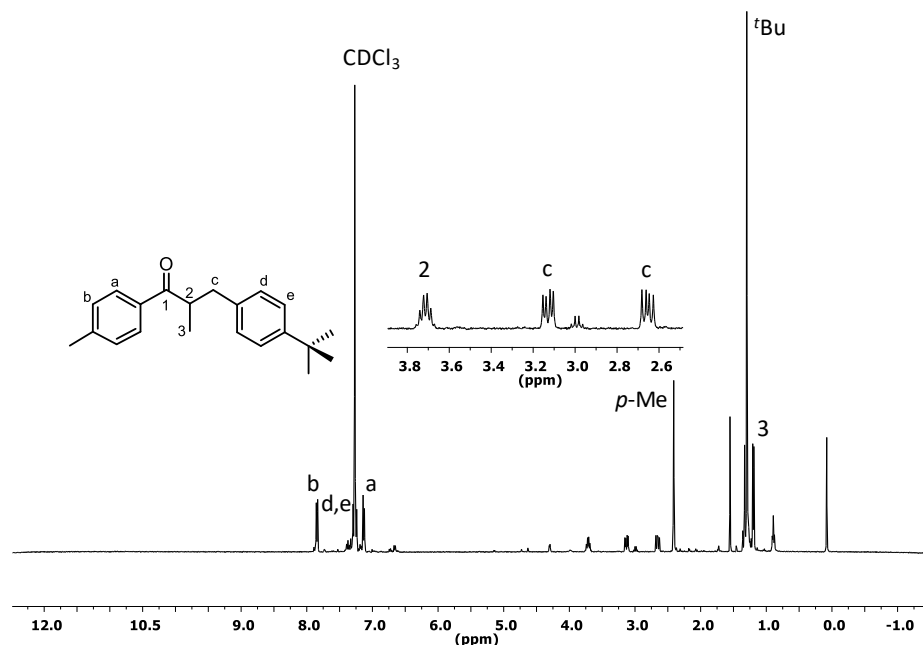


Figura 2.31. Espectro de RMN- ^1H (298K, CDCl_3) de la cetona **d**.

Cuando se emplea bromopentafluorobenceno como reactivo RX , tiene lugar la formación de la cetona bromosustituída **e** y del compuesto de tipo furano **f** (Tabla 2.8). Los compuestos **e** y **f** se aislaron como monocristales aptos para ser caracterizados por difracción de Rayos X. La estructura de estos compuestos se representa en la figura 2.32.

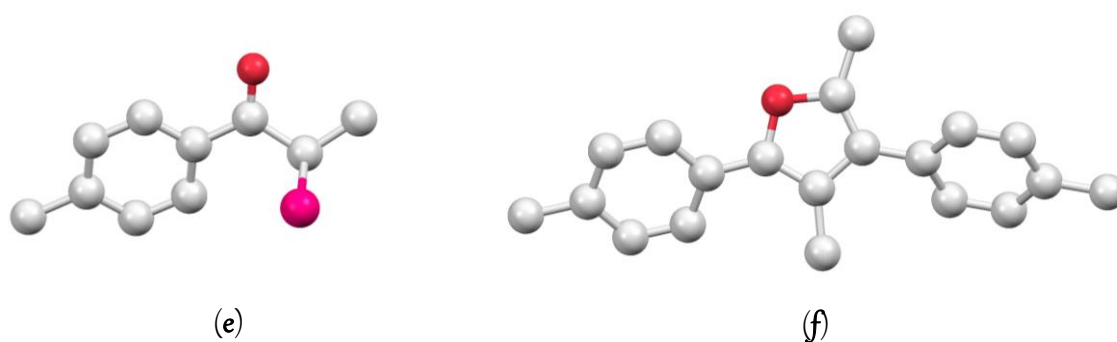
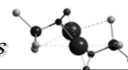
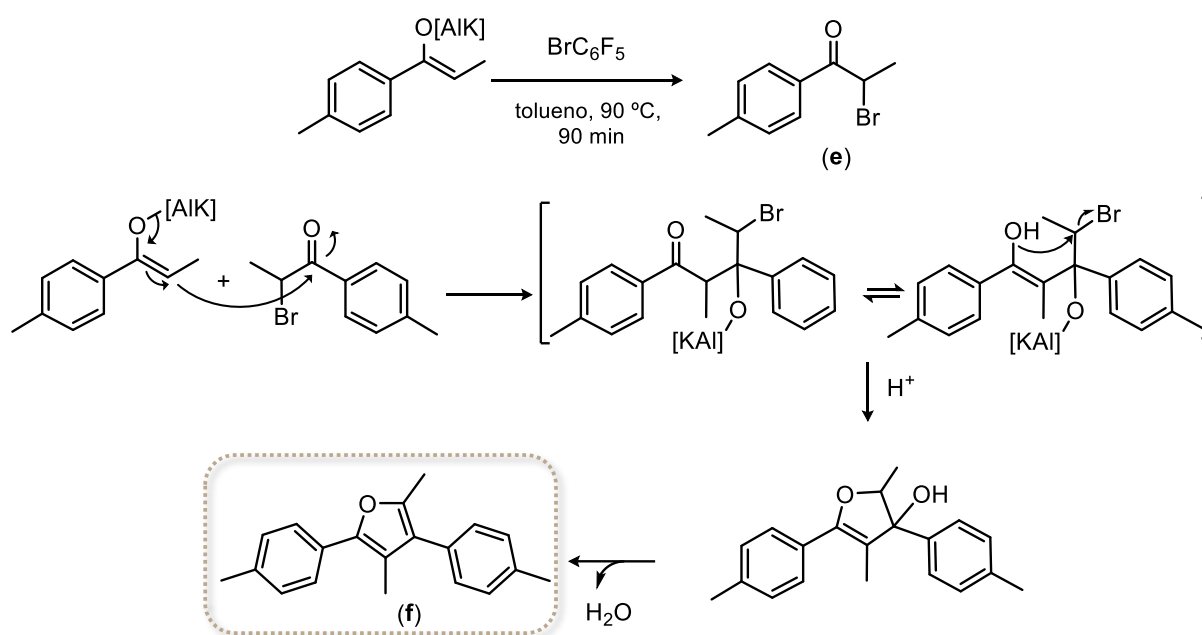


Figura 2.32. Estructura en estado sólido de los compuestos **e** y **f**.

El mecanismo a través del cual el derivado **f** se formaría se muestra en el esquema 2.13. En un primer paso tendría lugar la formación del compuesto **e** mediante el ataque nucleófilo del carbono del derivado enolato sobre el fragmento más electropositivo, que



para el compuesto BrC_6F_5 se corresponde con el átomo de bromo. En este caso, el producto final **e** es a su vez susceptible de un ataque nucleófilo por parte del derivado enolato presente en el medio. La reacción entre el derivado enolato y el compuesto **e** transcurre mediante un proceso de condensación aldólica cruzada (Esquema 2.13), dando lugar a la formación del derivado furano **f**.



Esquema 2.13. Mecanismo propuesto para la formación de **f**.

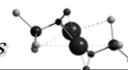
La aplicación de la reacción recogida en el esquema 2.11 nos ha permitido preparar seis compuestos orgánicos a partir de *p*-metilpropiofenona que vienen incluidos en la tabla 2.8 y el compuesto **g** a partir de 1-fenil-4metil-2-pentanona. Cinco de estos compuestos son quirales (**b-e** y **g**). Sin embargo, no es posible estudiar si ha existido inducción asimétrica en la síntesis de estas cetonas debido a que sufren procesos rápidos de racemización a través de equilibrios ceto-enólicos. Por ello, se decidió extender estas reacciones hacia la formación de nuevos compuestos con un carbono cuaternario, la ausencia de un átomo de hidrógeno en el carbono en posición alfa imposibilita este equilibrio ceto-enólico, evitando la racemización del producto final. Además, esto nos permitiría obtener compuestos con carbonos cuaternarios quirales que, como se ha comentado antes existe un gran interés en ellos.

En este sentido, las cetonas aisladas son excelentes precursores para llevar a cabo esta reacción y analizar si los derivados heterometálicos ejercen una inducción asimétrica sobre los productos formados. Se han realizado estudios preliminares de la reacción de **20** y **21** con las cetonas aisladas **b**, **c** y **d** como productos de partida, a 100 °C y durante 24 horas. El análisis espectroscópico por RMN del transcurso de dicha reacción permite detectar que tiene lugar la desprotonación de grupo CH adyacente al grupo CO, implicando la formación del derivado enolato correspondiente. La mezcla de reacción obtenida se trató posteriormente, con yoduro de propilo a excepción de **c** que se trató con yoduro de etilo, pero no se ha logrado aislar ni caracterizar los productos formados por el momento. Completar estos estudios constituye nuestra perspectiva de futuro más inmediata.

Reactividad de los derivados 20-22: Basicidad frente a nucleofilia

Como se ha comentado al comienzo de este apartado de reactividad un objetivo de estos estudios era analizar si el comportamiento de los derivados heterometálicos preparados se vería influenciada más por su carácter nucleofílico o básico. En la reacción frente a cetonas el carácter básico es predominante, y así en lugar de un ataque nucleófilo tiene lugar la formación de un derivado enolato debido a la desprotonación de la cetona.

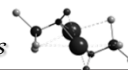
Para avanzar más en estos estudios se analizaron otros sustratos, en concreto benzofenona y el epóxido de limoneno. En el caso de la benzofenona no se observó la formación del alcohol terciario debido al ataque nucleofílico. Para el derivado epóxido no se observa ninguna reacción, esto nos permite concluir que en estos derivados el carácter básico es predominante sobre el nucleófilo.



2.5. BIBLIOGRAFÍA

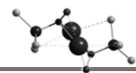
1. Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1060.
2. Mongin, F.; Harrison-Marchand, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563.
3. Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167.
4. Harrison-Marchand, A.; Mongin, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7470.
5. Tochtermann, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 351.
6. Pourpoint, F. d. r.; Morin, Y.; Gauvin, R. g. M.; Trebosc, J.; Capet, F. d. r.; Lafon, O.; Amoureux, J.-P. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 18091.
7. Ashby, E. C.; Chao, L.-C.; Laemmle, J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3258.
8. Xi, Z. *Organo-di-Metallic Compounds (or Reagents)*; Springer, 2014.
9. Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.
10. Linton, D. J.; Schooler, P.; Wheatley, A. E. H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *223*, 53.
11. Muñoz, M. T.; Cuenca, T.; Mosquera, M. E. G. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14377.
12. Boireau, G.; Abenhaim, D.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3061.
13. Zhao, H.; Engers, D. W.; Morales, C. L.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8774.
14. Alexakis, A.; Jachiet, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6197.
15. Petrova, E.; Panayotov, I. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1985**, *22*, 1309.
16. Maruoka, K.; Itoh, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573.
17. Power, M. B.; Barron, A. R.; Bott, S. G.; Atwood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3446.
18. Clegg, W.; Lamb, E.; Liddle, S. T.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. H. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *573*, 305.
19. Maruoka, K.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7638.
20. Yasuda, A.; Tanaka, S.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6513.
21. Uchiyama, M.; Naka, H.; Matsumoto, Y.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526.

22. Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921.
23. Naka, H.; Morey, J. V.; Haywood, J.; Eisler, D. J.; McPartlin, M.; Garcia, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193.
24. Mulvey, R. E.; Armstrong, D. R.; Conway, B.; Crosbie, E.; Kennedy, A. R.; Robertson, S. D. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12241.
25. Crosbie, E.; García-Alvarez, P.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Mulvey, R. E.; Robertson, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9388.
26. Clegg, W.; Crosbie, E.; Dale-Black, S. H.; Hevia, E.; Honeyman, G. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Ramsay, D. L.; Robertson, S. D. *Organometallics* **2015**, *34*, 2580.
27. Marechal, J.-M.; Carlotti, S.; Shcheglova, L.; Deffieux, A. *Polymer* **2004**, *45*, 4641.
28. Hunt, K. H.; Crossman, M. C.; Haddleton, D. M.; Lloyd, P. M.; Derrick, P. J. *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, *16*, 725.
29. Rodríguez-Delgado, A.; Chen, E. Y. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 961.
30. Pan, X.; Liu, A.; Yao, L.; Wang, L.; Zhang, J.; Wu, J.; Zhao, X.; Lin, C.-C. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 763.
31. Muñoz, M. T.; Urbaneja, C.; Temprado, M.; Mosquera, M. E. G.; Cuenca, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11757.
32. Mandal, S. K.; Roesky, H. W. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *43*, 248.
33. Valverde, C. V. *Rev. Fac. Med.* **2015**, *58*, 13.
34. Kelley, P.; Radlauer, M. R.; Yanez, A. J.; Day, M. W.; Agapie, T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8086.
35. Craig, F. J.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Spicer, M. D. *Chem. Commun.* **1996**, 1951.
36. Boireau, G.; Abenhaim, D.; Bourdais, J.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4781.
37. Daverio, P.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2225.
38. Venugopal, A.; Berger, R. J. F.; Willner, A.; Pape, T.; Mitzel, N. W. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4506.
39. Chakravorty, A. *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *13*, 1.
40. Milios, C. J.; Stamatatos, T. C.; Perlepes, S. P. *Polyhedron* **2006**, *25*, 134.
41. Uhl, W.; Vester, A.; Fenske, D.; Baum, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, 23.



42. Niemeyer, M.; Power, P. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 5488.
43. Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354.
44. Bachmann, S.; Gernert, B.; Stalke, D. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2016**, *52*, 12861.
45. Karunakaran, V.; Balachandran, V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *128*, 1.
46. Hirai, Y.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3062.
47. Hevia, E.; Henderson, K. W.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1778.
48. Henderson, K. W.; Williard, P. G.; Bernstein, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1117.
49. Williard, P. G.; MacEwan, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7671.
50. Atzrodt, J.; Derdau, V.; Fey, T.; Zimmermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744.
51. Hu, Y.; Liang, L.; Wei, W.-t.; Sun, X.; Zhang, X.-j.; Yan, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1425.
52. Garrido Lledó, R. *Tesis Doctoral, UAH* **2014**.
53. Ling, T.; Rivas, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729.
54. Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
55. Waldmann, H. *Aluminum Enolates*, 2008.

Conclusiones

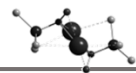


El análisis de los resultados más relevantes obtenidos del trabajo experimental descrito en esta Memoria, permite proponer las siguientes conclusiones:

- I. Los derivados de limoneno HONL1, HNOL2 y HONL3 y pineno H₂L4 son precursores adecuados para la síntesis de compuestos quirales homometálicos de metales alcalinos, aluminio y zinc, y de compuestos heterometálicos de aluminio con metales alcalinos.
 - a. Mediante la reacción de HONL1, HONL2 y HONL3 con los correspondientes precursores metálicos, LiⁿBu, Li[N(SiMe₃)₂], NaBn y KBn, se obtienen los compuestos oximato **1-9** a través de un proceso de desprotonación del grupo oxima del precursor.
 - b. Empleando H₂L4 es posible lograr la mono o doble desprotonación de los grupos alcohol presentes de modo controlado utilizando el derivado de potasio adecuado, KH ó [K{N(SiMe₃)₂}], así se logra la síntesis selectiva de los complejos oximato **13** y **14** que contienen el ligando mono o doblemente desprotonado respectivamente.
 - c. La desprotonación de los dos hidrógenos ácidos, grupos oxima y amina, presentes en HONL3 se puede conseguir mediante el tratamiento con (AlMe₃)₂, formándose el derivado oximato-amido **17**. Por el contrario, (AlMe₃)₂ reacciona con el compuesto HONL1 para desprotonar únicamente el protón del grupo oxima con formación de los derivados oximato **15** y **16**.
 - d. El tratamiento de HONL3 con Zn(OCOCH₃)₂ y ZnCl₂ da lugar a la formación de los compuestos oxima **18** y **19**, donde el ligando se coordina sin desprotonarse.
 - e. Se ha diseñado una metodología sintética eficaz para la preparación de derivados “-ato” que presentan un fragmento AlR₃. Así, la reacción de los compuestos homometálicos **2** y **3** con AlR₃ (R = Me, Ph) permite la formación de los compuestos heterometálicos **20**, **21** y **22**. Estos compuestos constituyen los primeros ejemplos de derivados

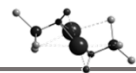
heterometálicos de los grupos principales quirales con ligandos oximato y presentan unas estructuras sin precedentes.

- II. Se ha realizado un estudio detallado del comportamiento estructural de los compuestos homometálicos y heterometálicos en disolución, mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, que incluye diferentes ensayos bidimensionales, a temperatura variable y un amplio análisis de experimentos de difusión DOSY. Asimismo, en los casos en los que ha sido posible, se ha evaluado la estructura en estado sólido por difracción de Rayos X. Ambos estudios indican que tiene lugar la formación de estructuras polimetálicas. El análisis del comportamiento estructural y espectroscópico de estos compuestos nos permite deducir:
- Los compuestos **1-9**, **13** y **14** muestran una clara tendencia a formar agregados en disolución y en estado sólido mediante interacciones no covalentes. Este comportamiento depende en gran medida del disolvente, la concentración y la temperatura.
 - Los compuestos **1-9** presentan, en disolventes de naturaleza no coordinante, nuclearidades del orden de 2-4 dependiendo de la naturaleza del ligando y del centro metálico. En disolventes coordinantes como DMSO dichos compuestos presentan estructuras mononucleares. Asimismo, la presencia de éteres cíclicos como ligandos auxiliares permite la obtención de compuestos de monometálicos (**10-12**).
 - La nuclearidad en estado sólido y en disolución no siempre coincide. El compuesto **13** presenta una estructura octanuclear en disolventes no coordinantes y tetranuclear en estado sólido, mientras que **14** tiende a formar agregados en ambas situaciones debido a interacciones no covalentes. Esta agregación puede romperse mediante la coordinación de moléculas dadoras como DMSO o THF como se ha podido comprobar tanto en disolución como por estudios estructurales de difracción de Rayos X.



- d. Los derivados de potasio (**3**, **6**, **9** y **14**) estabilizan su estructura en disolución mediante interacciones del tipo π entre el átomo metálico y moléculas que presentan anillos aromáticos, incluido el disolvente.
 - e. La presencia de un fragmento piridina en el ligando -ONL3 dota a este precursor de un nuevo punto de anclaje que influye en la nuclearidad y en la formación de estereoisómeros de los compuestos sintetizados. Este efecto queda manifestado en la nuclearidad del derivado de potasio **9** y en la formación de diferentes estereoisómeros de los compuestos de aluminio **17** y zinc **18** y **19**.
 - f. El derivado aluminato de potasio **21** estabiliza su estructura en disolución y en estado sólido mediante interacciones de tipo π entre el átomo de potasio y los anillos aromáticos del disolvente y mediante interacciones $\text{CH}_3 \cdots \text{M}$. Este efecto no se observa para el derivado de sodio **20** que da lugar a agregados insolubles en ausencia de moléculas de naturaleza coordinante
- III. Los compuestos **1-14** son iniciadores eficaces en la polimerización de *rac*-lactida generando polilactida con altas conversiones en tiempos cortos y a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos permiten concluir:
- a. El derivado **11** en tolueno a -70°C es capaz de polimerizar *rac*-lactida con un alto control en la estereoselectividad del proceso, obteniéndose polímeros de elevada isotacticidad, siendo éste un comportamiento poco habitual para compuestos de metales alcalinos. Así pues, el derivado (1*S*,4*R*)-**11** polimeriza de forma cinéticamente más favorable el monómero *levo* de lactida. Los resultados obtenidos a partir de experimentos de DSC indican que los polímeros poseen una leve tendencia a formar *estereocomplejos* en la polimerización.
 - b. El mecanismo de polimerización transcurre por una vía poco frecuente, que consiste en la desprotonación del monómero y la correspondiente generación de un enolato de lactida.

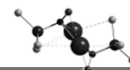
- c. La tendencia a formar agregados que presentan estos compuestos ejerce una influencia importante en el peso molecular de los polímeros obtenidos. Al disminuir la temperatura aumenta la agregación dando lugar a una reducción del número de centros activos y en consecuencia al crecimiento de un menor número de cadenas de polímero.
- IV. Los compuestos heterometálicos **20**, **21** y **22** muestran una reactividad frente a arilcetonas diferente a la descrita para este tipo de derivados “-ato” y a la encontrada para los correspondientes derivados homometálicos. Como resultado de esta reactividad se han aislado complejos enolato heterometálicos a través de una ruta sintética nueva:
- a. En lugar de producirse el ataque nucleofílico de los grupos alquilo unidos al aluminio, en este caso, se da una desprotonación regioselectiva del sustrato para generar el estereoisómero Z de un derivado enolato heterometálico, como resultado de un efecto cooperativo a *varias bandas*. Así pues, en el mecanismo elucidado se requiere la presencia de los átomos de potasio, una unidad aluminio-metilo y el grupo oximato, además, el anillo aromático del sustrato contribuye estabiliza el sistema.
 - b. La reactividad de los derivados aluminato en este proceso depende de la naturaleza del metal alcalino, del sustituyente R del fragmento AlR_3 , de la cetona sustrato y del disolvente.
 - c. El compuesto **24** representa el primer derivado enolato heterometálico aluminio-potasio descrito en estado sólido, presentando una coordinación del átomo de potasio sin precedentes.
 - d. La reacción de los derivados enolatos heterometálicos con diferentes electrófilos RX ha permitido la síntesis de nuevas cetonas α disustituídas, las cuales han sido aisladas y caracterizadas. Algunas de las cetonas obtenidas son compuestos nuevos nunca preparados anteriormente.
 - e. Cuando este tipo de reacción se lleva a cabo en $DMSO-d_6$ se produce la deuteración de algunos hidrógenos del sustrato, en concreto, del grupo CH_2 adyacente al grupo carbonilo y del grupo metilo en posición *para* del



anillo aromático de la cetona. Este proceso es más rápido para el derivado de sodio **20**, que para el compuesto de potasio **21**. Este comportamiento también se observa para los derivados homometálicos **2** y **3**, estando en este caso más favorecido el proceso de intercambio H/D. Probablemente, el fragmento AlMe_3 unido al átomo de oxígeno del grupo oximato en **20** y **21** ejerce un impedimento estérico que limita el intercambio H/D en los complejos heterometálicos.

- V. Los estudios de reactividad muestran que en general el carácter básico de los derivados prevalece frente al carácter nucleofílico dando lugar a procesos de desprotonación en reacciones como las estudiadas donde ambas reactividades son posibles.

Summary and conclusions



4.1. INTRODUCTION.

In the past few decades, Main Group metals chemistry has resurged due to their fascinating structural behaviour and unique reactivity. Besides, recent research has shown that main group compounds can behave in a similar way as transition metals.¹ Moreover, some main group metals have low toxicity and high biocompatibility which makes them of interest to be used in the synthesis of products for medicine, as they would not require rigorous techniques of purification. In addition, the wide abundance of these elements in nature made them a cheap starting materials source.²

Within Main Group chemistry, the heterometallic “-ate” compounds show a wide structural variety and reactivity and have attracted the interest of many research groups.³ These complexes, of formula $[M_{n-z}ZR_n]$, possess two different metals, one of them is an electropositive metal from the s-block (M), and the other one, less electropositive, from the p-block (Z).⁴ In particular, metal derivatives from groups 1 and 13, together with zincates and magnesiates, constitute one of the most studied heterometallic species within main group.⁵ An interesting aspect of these compounds is their nucleophilic *vs* basic reactivity, as such, they can act as nucleophiles with different substrates, such as epoxides⁶ or ketones,⁶⁻⁸ or as bases towards aromatic molecules.^{9,10} In some cases, different selectivities with respect to the homometallic counterparts are observed.^{7,11} Aluminate derivatives can also be active in polymerization processes, although very few examples can be found.^{9,10,12} However, in our research group, several aluminates have been prepared able to polymerize glycidyl methacrylate (GMA) in a selective way through the vinyl group.¹³

On the other hand, the demand of important chemical industries such as pharmaceuticals or agrochemicals of new species with stereogenic centres has led to the development of new chiral catalysts including those derived from main group metals. Although the examples with chiral homometallic main group compounds efficient in enantioselective processes are less abundant than those with transition metals, some

have been described. In those cases, the ligand plays an essential role, in particular, the so-called “privileged structures” ligands have been successfully applied in the synthesis of species active in a wide range of asymmetric processes (Figure S.1).¹⁴⁻¹⁷ As such, alkali metals, aluminium and zinc compounds with this type of ligands have been used in the hydroamination of alkenes,¹⁸ the formation of aminooxazoles from isocyanides and aldehydes¹⁹ and alkenylation of ketones²⁰ with high enantiomeric excesses (*ee*).

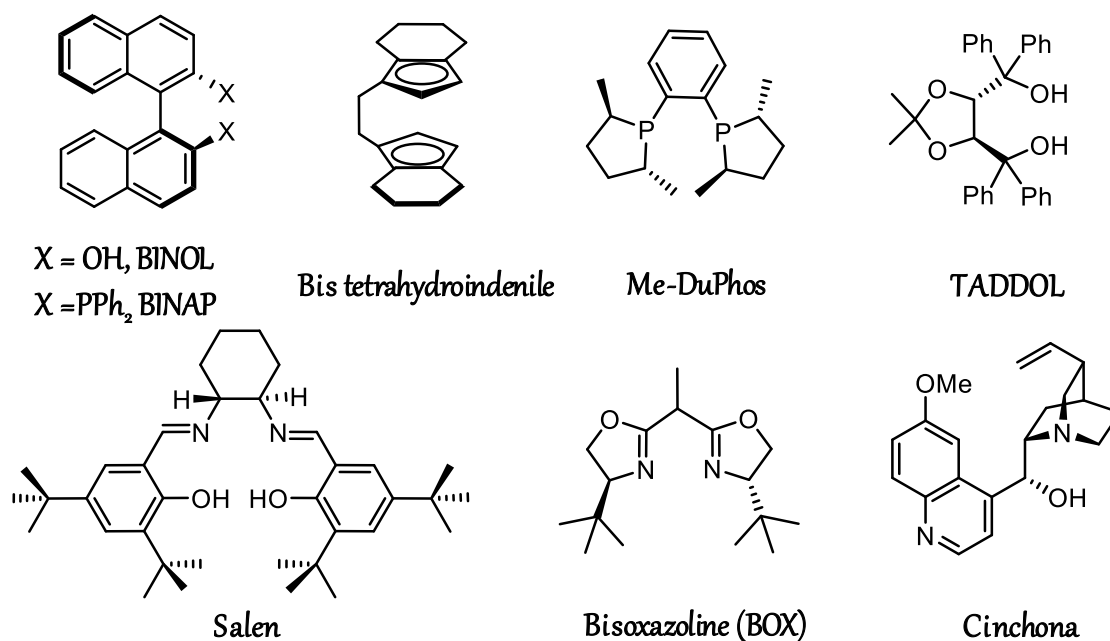
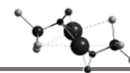


Figure S.1. Examples of “privileged structures” ligands.

The examples for chiral “-ate” heterometallic derivatives are even more scarce.^{21,22} The first examples reported of those correspond to lithium alkoxytrialkylaluminates stabilised by the coordination of the chiral ligands (–)-N-methylefedrina, (–)-quinine, (+)-cinchonine, and (–)-Darvon alcohol. These compounds are useful in enantiomeric alkylation of ketones to give tertiary alcohols with moderate *ee*,²³ and menthyl phenylglyoxylate or pyruvate with *ee* values around 80 %.²¹

The design of new chiral ligands is of primordial interest in order to develop new asymmetric catalysts. A successful approach to prepare that kind of ligands implies the use of a chiral precursor, if this precursor is of natural origin gives this strategy an added value and brings it closer to Green Chemistry. In this context, terpenes are one of the most abundant compounds in nature, in addition, they are chiral molecules with one or



more double bonds which allows its easy functionalization, so they are excellent candidates to prepare chiral ligand precursors. As reported by Prof. Laroniov group, it is possible to prepare different functionalized molecules derived from terpenes like the ones shown in figure S.2.²⁴⁻²⁸ These are very interesting ligand precursors, particularly the ones with an oxime functionality.

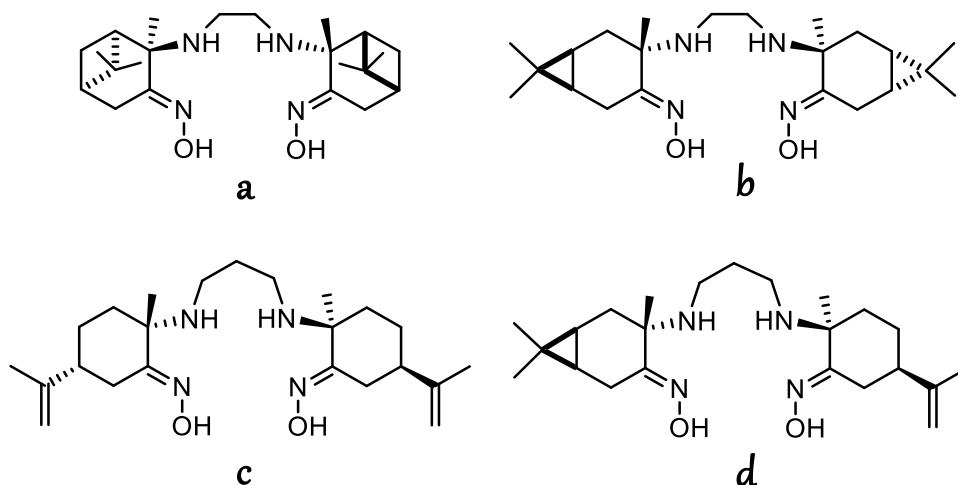


Figure S.2. Examples of terpene ligand precursors.

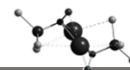
Oxime is an attractive functional group since it can show different coordination modes and an interesting reactivity due to the presence of two atoms with donor character next to each other.^{29,30} However, the number of main group compounds with oximate ligands described is limited.^{31,32} It should be also noticed that there are very few examples of main group compounds with terpenes.

In this thesis, we have focused in the preparation of terpene derived homo and heterometallic main group complexes. In the characterization of these compounds, an important aspect is that they tend to aggregate in solution to give polynuclear structures, especially in group 1 metals.³³ In fact, it has been proven that not always the structure in solution agrees with the one in the solid state.³⁴ For this reason, RMN diffusion techniques DOSY have become an extremely important tool not only to know the structure of the species,³⁵ but also to determine the agglomeration degree due to non-covalent interactions.³⁶ Therefore, the size, nuclearity, state of aggregation or the presence of interactions amongst different species can be established, besides, a quantitatively determination can be done by using standards.^{37,38}

It is very important to have an accurate knowledge of the structure in solution of the compounds prepared, since we are aiming to study their behaviour in two processes, polymerization and C-C bond formation, where the presence of structurally well-defined species is essential to achieve a good control of the stereochemistry.

In particular, we are interested in the polymerization of lactide, a renewable monomer that generates polylactide (PLA), a biodegradable polyester with a wide range of applications.³⁹ In spite of having lower thermal resistance than conventional plastics, the importance of being renewable, biocompatible and biodegradable makes it a good alternative to plastics coming from oil. Besides, the physical and mechanical properties of the polylactide (PLA) can be tuned by controlling its microstructure. In particular, the synthesis of a *steoro*complex structure is a useful strategy to solve the PLA low thermal resistance in comparison to conventional plastics.⁴⁰ In order to achieve this, a good stereocontrol of the polymerization process is needed. This can be addressed by modifying the structural and electronic properties of the ligand,⁴¹⁻⁴⁹ since the ligand is closely related to how the addition of the monomer to the active centre takes place and therefore to the control of the process and the tacticity of the final polymer.

As well, we will study C-C bond formation reactions. This is one area that is developing very rapidly within synthetic chemistry because the preparation of new chemicals depends on the development of effective C-C bond formation processes, particularly those with good stereoselectivity.⁵⁰



4.1.1. Aims and Thesis layout.

The main objective of this research is the synthesis of new chiral homometallic and heterometallic alkali metal, aluminium and zinc compounds, that can be effective initiators in lactide polymerization and active in C-C bond formation processes. Considering the wide possibilities that terpene derivatives show as starting materials, we decided to use them as ligand precursors

To achieve this goal the following objectives were established:

- To synthesize different ligand precursors using limonene and pinene as starting materials. The species prepared will be multidentated and in some cases with oxime functionalization, it is expected that these precursors would generate ligands with different denticity and coordination modes.
- To synthesize and characterize chiral homometallic alkali metals, aluminium and zinc compounds and heterometallic alkali aluminates with the terpene derived species prepared, in order to study the ligand role in the stability of the structure and in the reactivity of the new compounds.
- To study the activity of homometallic compounds in *rac*-lactide polymerization. The mechanism and the stereoselectivity of the process will be analysed.
- To evaluate the basic and nucleophilic reactivity of the heterometallic compounds prepared with different substrates in reactions that involve C-C bonds formation.

In this Thesis the results are reported as follows:

Chapter 1 describes the synthesis and characterization in solution and solid state of the terpene ligand precursors and the preparation of homometallic alkali metals, aluminium and zinc derivatives. The structural behaviour in solution of these complexes are studied, analysing the influence of the solvent on their nuclearity and the aggregation processes present in solution. The results obtained when these compounds have been used as initiators in polymerization of *rac*-lactide are also described. As well,

very detailed studies have been carried out to make a proposal of the mechanism for the polymerization reactions. These studies have allowed us to obtain PLA with very good stereoselectivity using biocompatible potassium compounds.

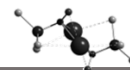
Chapter 2 is focused on the synthesis and characterization of new chiral heterometallic aluminate derivatives stabilized by terpene-derived oximate ligands. The compounds reported have unusual structures and also very interesting reactivity. They are active species in the formation of new C-C bonds regioselectively using aryl ketone substrates. A mechanism based on detailed studies of this reaction, that include kinetic studies, is proposed. This mechanism is supported by theoretical calculations. The scope of substrates where this system is active is also included in the chapter.

To continue a *Conclusions* chapter where the most important conclusions that can be drawn from the results are listed.

In *summary and conclusions*, a summary in English where the results and conclusions that are discussed in this Doctoral Thesis is presented.

In the *Experimental section*, we detail the general conditions of the work and the synthesis of each of the compounds, the polymerization experiments and reactivity studies.

In addition, a supporting information is included called *Anexo* with a selection NMR spectra.



4.2. RESULTS AND DISCUSSION.

4.2.1 Synthesis and characterization of homometallic alkali metals, aluminium and zinc compounds. Application in lactide polymerization.

New chiral derivatives with alkali metals, aluminium and zinc were prepared in order to obtain efficient initiators for *rac*-lactide polymerization reactions. Four different ligand precursors were used to analyse the ligand influence in the control of the stereoselectivity in this process.

A. Ligand precursors.

To bring chirality to these new compounds we used ligands derived from terpenes. Thus, the synthesis of four chiral ligand precursors was carried out using limonene and pinene as starting materials.³⁸ These polidentated compounds show one and two degrees of freedom, an anchorage point or the possibility to provide a chelate effect (Figure S.3).

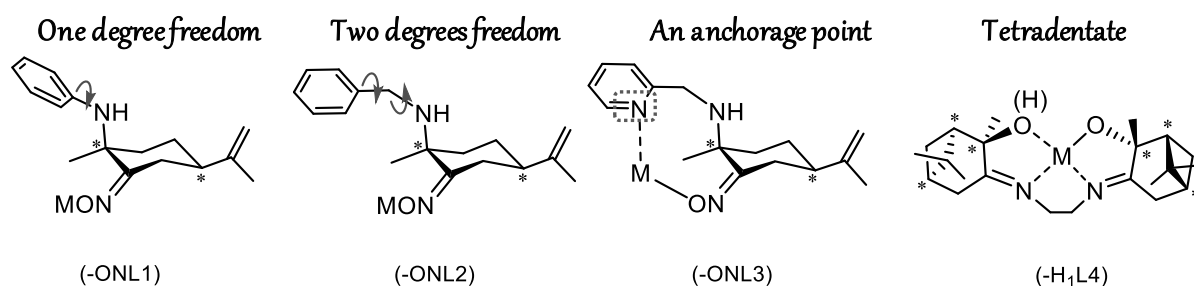


Figure S.3. Ligands.

All of the ligand precursors were synthesized and characterized according to the literature.⁵¹⁻⁵³ Besides, we completed the characterization in solution in C_6D_6 and $DMSO-d_6$. As well, we obtained the crystal structure of HONL3 (Figure S4). In this crystal structure is interesting to note the two different dispositions that the amine group shows within the packing.

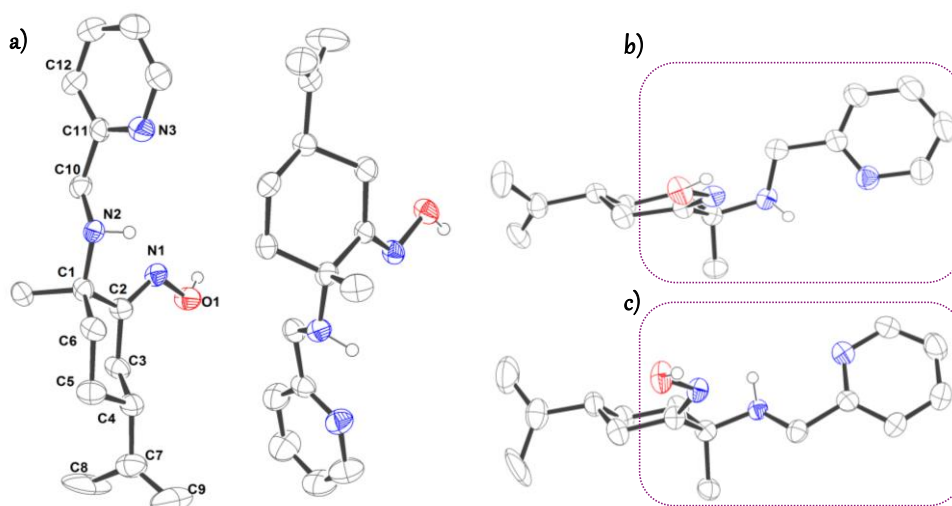
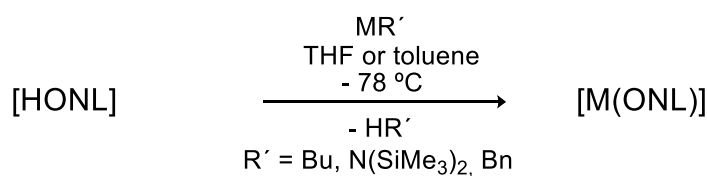


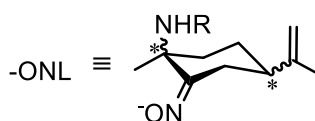
Figure S.4. Different views of ORTEP plot of HONL3.

B. Group 1 homometallic compounds.

From HONL1, HONL2 and HONL3, complexes **1-9** were synthesized by treatment with Li^nBu , $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$, NaBn or KBn in toluene or THF at -78°C (Scheme S.1).



HONL1, R = Ph
 HONL2, R = Bn
 HONL3, R = CH_2Py



(1S,4R)-(-ONL1): **(1S,4R)-(-ONL2):** **(1S,4R)-(-ONL3):**

M = Li, ((1S,4R)-**1**), ((1S,4R)-**4**), ((1S,4R)-**7**),
M = Na, ((1S,4R)-**2**), ((1S,4R)-**5**), ((1S,4R)-**8**),
M = K, ((1S,4R)-**3**), ((1S,4R)-**6**), ((1S,4R)-**9**),

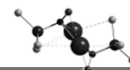
(1R,4S)-(-ONL1):

M = K, ((1R,4S)-**3**)

(1R,4S)-(-ONL3):

((1R,4S)-**9**),

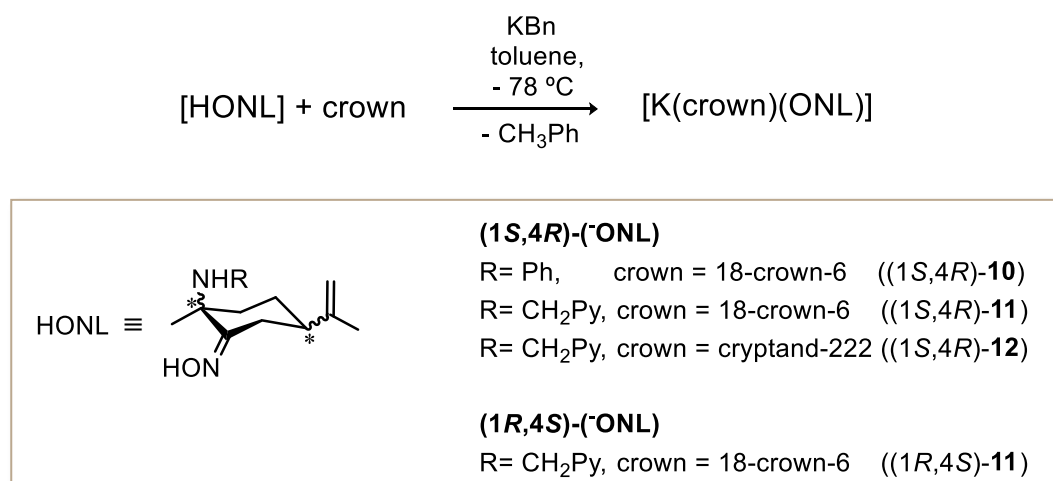
Scheme S.1. Synthesis of compounds **1-9**.



All compounds were characterised in solid state by elemental analysis and in solution by ^1H -NMR, ^{13}C -RMN and bidimensional experiments HSQC-*ed*, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N and DOSY. For compounds **2**, **3** and **9** crystals were obtained; however, they did not have enough quality to allow their analysis by X-ray diffraction.

The nuclearity of these derivatives in solution was determined by DOSY experiments. Complexes **1-9** show nuclearities of 2 or 4 depending on the metallic centre and the ligand. In non-coordinating solvents, they show aggregation processes. The opposite behaviour was observed in coordinating solvents such as DMSO where these compounds are mononuclear. Different NMR experiments such as DOSY and variable temperature experiments allowed us to conclude that the aggregation processes depend not only on the solvent but on the temperature and the concentration as well.

As it has been previously quoted, one of the aims in this work consist of the use of the synthesized compounds in *rac*-lactide polymerization. For this purpose, it is necessary to provide compounds with well known nuclearity. Thus, in order to saturate the coordination sphere of the potassium compounds and to avoid the aggregation processes observed previously, we carried out the synthesis of [K(18-crown-6)ONL1] (**10**), [K(18-crown-6)ONL3] (**11**) and [K(cryptand-222)ONL3] (**12**) (Scheme S.2).



Scheme S.2. Synthesis of compounds **10-12**.

Compounds **10-12** were characterized in solution by ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and bidimensional experiments HSQC-*ed* and HMBC ^1H - ^{13}C . According to the NMR data

and the compounds of this type described in literature we proposed the following structures for compounds **10-12**.

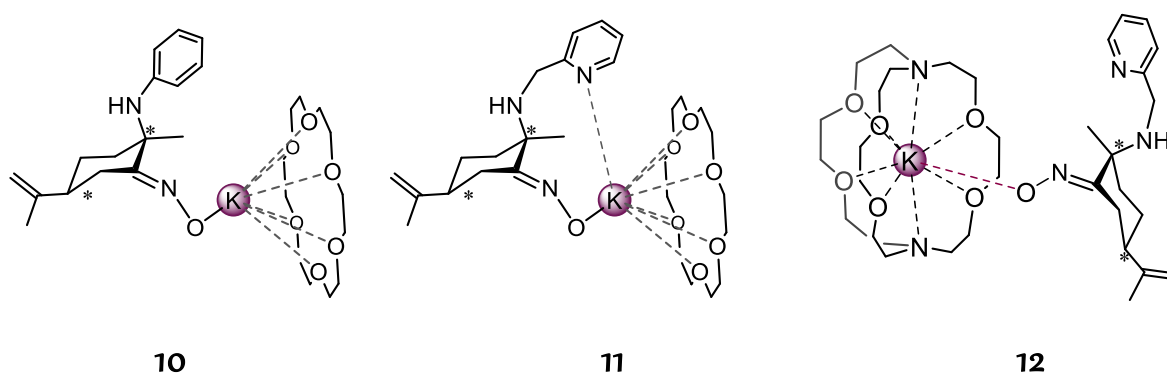
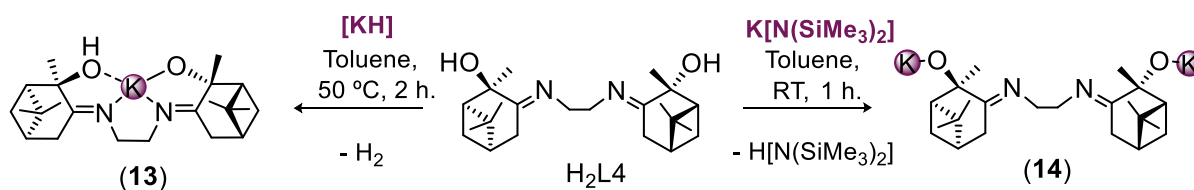


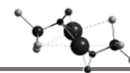
Figure S.5. Proposed structures for compounds **10-12**.

On the other hand, we also used the ligand precursor H_2L4 (Figure S.3) for the synthesis of potassium compounds. In this reaction, it is possible to achieve the controlled deprotonation of the ligand. As such, depending on the potassium precursor it was possible to isolate the monodeprotonated derivative $[KHL4]$ (**13**) or the dideprotonated compound $[K_2L4]$ (**14**). In the first case, KH was used while in order to achieve the double deprotonation $K[N(SiMe_3)_2]$ was needed (Scheme 3).



Scheme S.3. Synthesis of compounds **13** and **14**.

Compounds **13** and **14** were characterized in solution by 1H , ^{13}C and bidimensional NMR experiments and in solid state by X-ray diffraction and elemental analysis. DOSY experiments showed that compound **13** has an octanuclear structure in solution.



The use of a coordinating solvent such as DMSO was needed to characterize compound **14** in solution since ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra in C_6D_6 show no defined signals, due to an aggregation behaviour (Figure S.6).

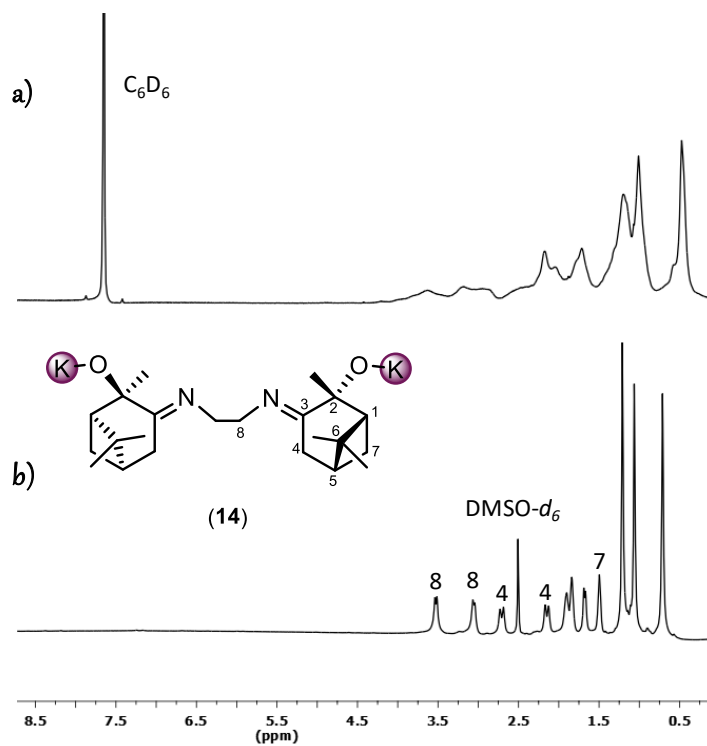


Figure S.6. ^1H -NMR spectra of **14** in C_6D_6 and $\text{DMSO}-d_6$.

Figure S.7 shows compound **13** crystal structure. This complex crystallizes enantiomerically pure in the Orthorhombic system in the non-centrosymmetric space group $P2_12_12_1$. This derivative shows a tetranuclear structure, where there is a ligand for each metal centre. The two atoms of oxygen and the two atoms of nitrogen of the same ligand are linked to one metal in a fan shaped manner (Figure S.7b). It is very interesting that the $\text{K}\cdots\text{OH}$ interaction shows a shorter distance than the $\text{K}-\text{OR}$ covalent bond.

In this case, the nuclearity observed in solution (octanuclear) does not match with the nuclearity in the solid state (tetranuclear). Probably in solution, the aggregation of two molecules was occurred, rendering octanuclear aggregates.

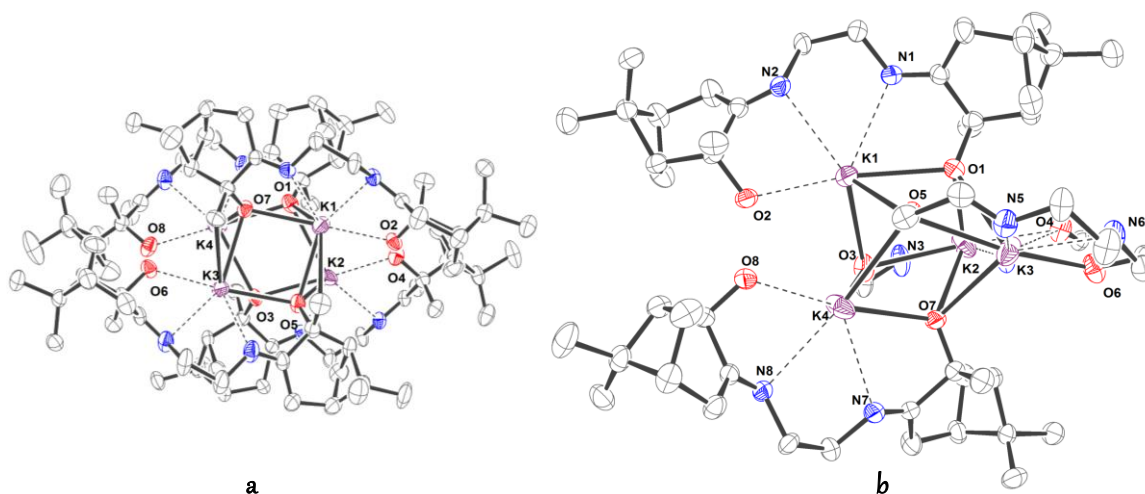


Figure S.7. (a) ORTEP plot of $[K(HL4)]_4$. (b) Chelate coordination of ligand, two ligands have been omitted to clarity.

Compound **14** crystallizes in a monoclinic cell in $C2$ space group. It is a tetranuclear species with two potassium atoms for each ligand. This compound shows a distorted-cube core with the angles closer to 90° , the metallic centres and the atoms of oxygen are situated in the vertexes of the cube (Figure S.8).

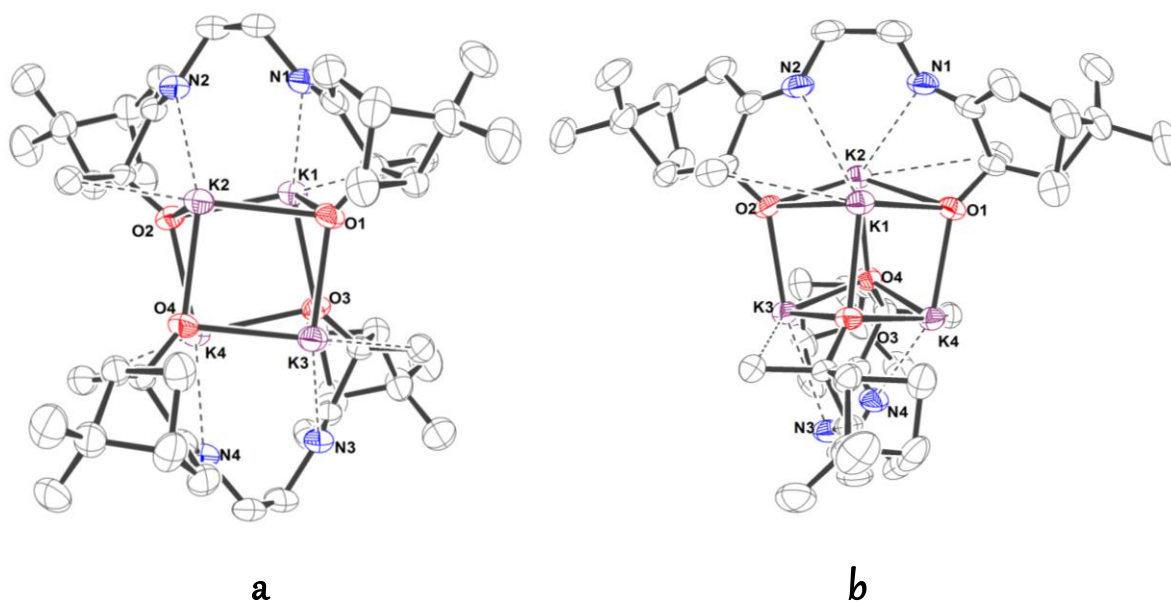
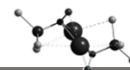


Figure S.8. Different views ORTEP plot of **14**.



For compound **14**, the crystallization was carried out in non-coordinating solvents and in the presence of polyaromatic species such as tetraphenyl naphthalene (TPhN), that seems to have a stabilizing effect through π interactions. Paying attention to the side view of the species **14** (Figure S.8b), the atoms K3 and K4 are sterically accessible and it is surprising that no solvent molecules are solvating these atoms. In fact, the potassium atoms saturate their coordination sphere by interactions with adjacent molecules. Therefore, compound **14** crystallizes as polymeric chains, where the cubanes are connected by $\text{K}\cdots\text{H}$ interactions (2,8 Å) with neighbouring molecules (Figure S.9).

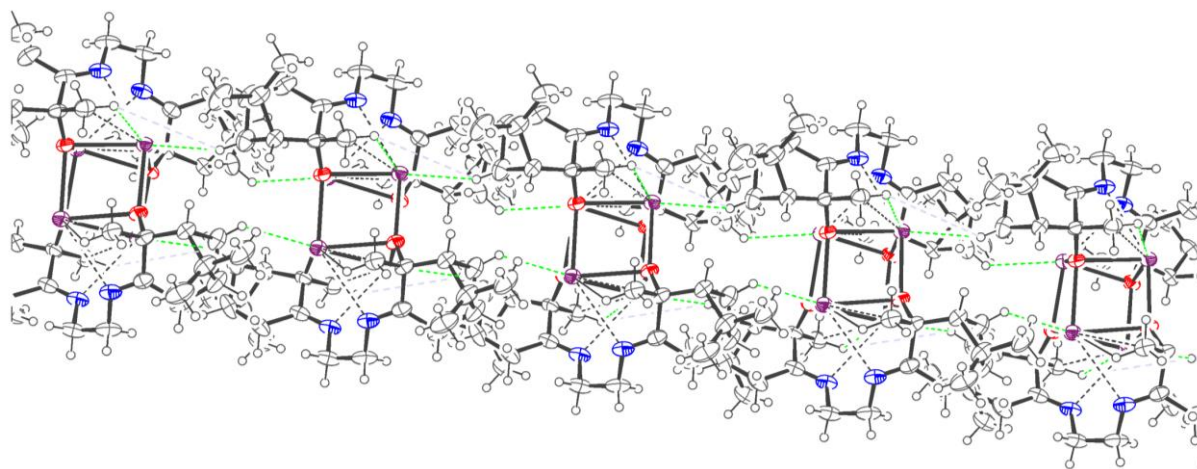


Figure S.9. Polymeric packing of compound **14**.

However, as it had been observed by ^1H -NMR, the addition of coordinating solvents such as DMSO or THF can perturb these interactions $\text{K}\cdots\text{H}$ and prevent the aggregation. This proposal could be confirmed by the isolation of the solvated species **14·dms** and **14·thf** in the solid state, where the $\text{K}\cdots\text{H}$ interactions have been substituted by coordinated solvent molecules (Figure S.10) to give cubane compounds that do not aggregate.

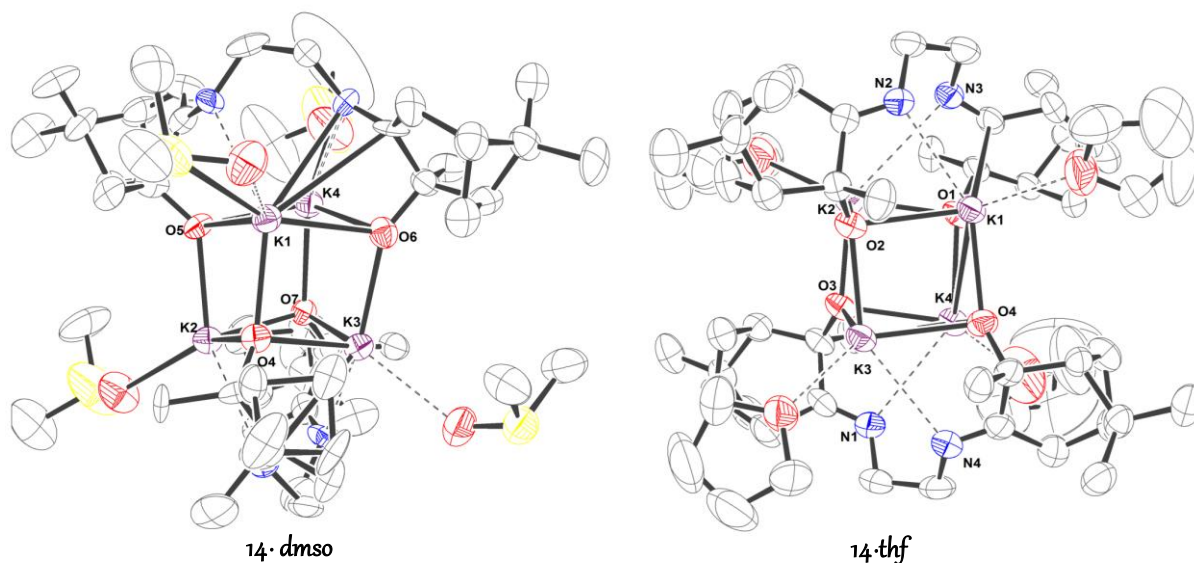
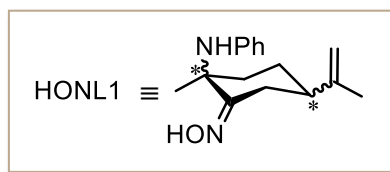
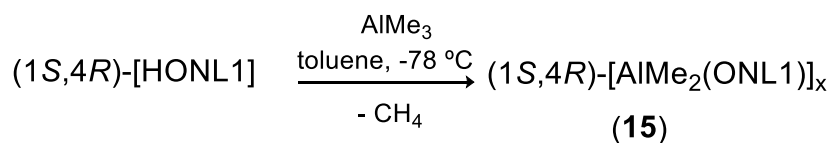
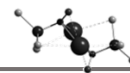


Figure S.10. ORTEP plot of compounds **14·dmsO** and **14·thf**.

C. Aluminium compounds.

While quite a few zinc oximate derivatives are known, the examples of aluminium compounds with oximate ligands are scarce. Hence, we decided to study the coordination of the oxime proligands HONL1 and HONL3 with aluminium.

Compound $[\text{AlMe}_2(\text{ONL1})]_x$ (**15**) was synthesized by treating the ligand precursor HONL1 with AlMe_3 in toluene at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ as depicted in scheme S.4. The reaction proceeded through the deprotonation of the precursor and methane release. Formation of compound **15** was confirmed by NMR spectroscopy, where it was observed that the oxime group of the ligand precursor was deprotonated and **15** possess two methyl group attached to the aluminium atom (Scheme S.4).



Scheme S.4. Synthesis of **15**.

When the reaction was carried out in no completely dry conditions the formation of the hydrolysis product $[(\text{AlMe}_2\text{ONL1})(\text{AlMe}_2\text{-O-AlMeONL1})]$ (**16**) took place. It could be possible characterize **16** in solid state by X-ray diffraction. Crystal structure of **16** showed two different oxime coordination modes^{29,30} that leads to a central core formed by two fused rings, Al_2O_2 and AlOAlON (Figure S.11). The ligand bound by the nitrogen from the oximate group also is connected by the amine nitrogen, N3.

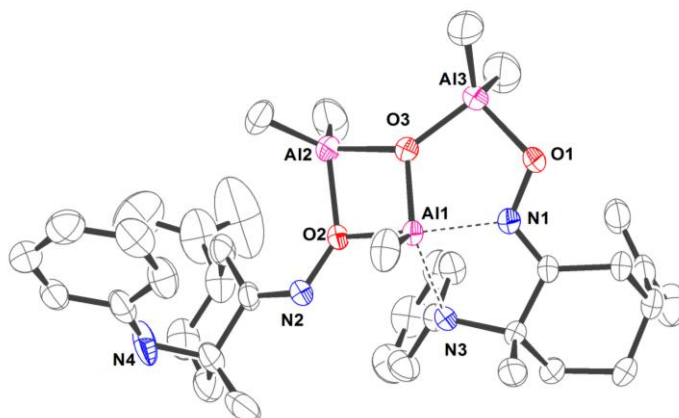


Figure S.11. Ortep plot of **16**.

Formation of compound **16** can be explained by the coordination of two fragments. Fragment B could proceed from the reaction of precursor HONL1 with the fragment $\text{AlMe}_2\text{-O-AlMe}_2$, resulting of AlMe_3 hydrolysis⁵⁴ (Scheme S.5). Fragment B could correspond to the mononuclear structure of compound **15** (Figure S.12).

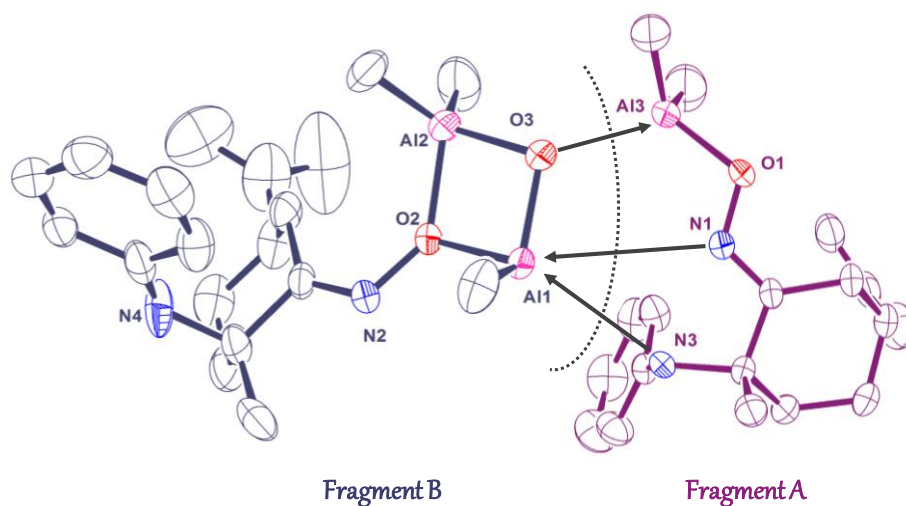
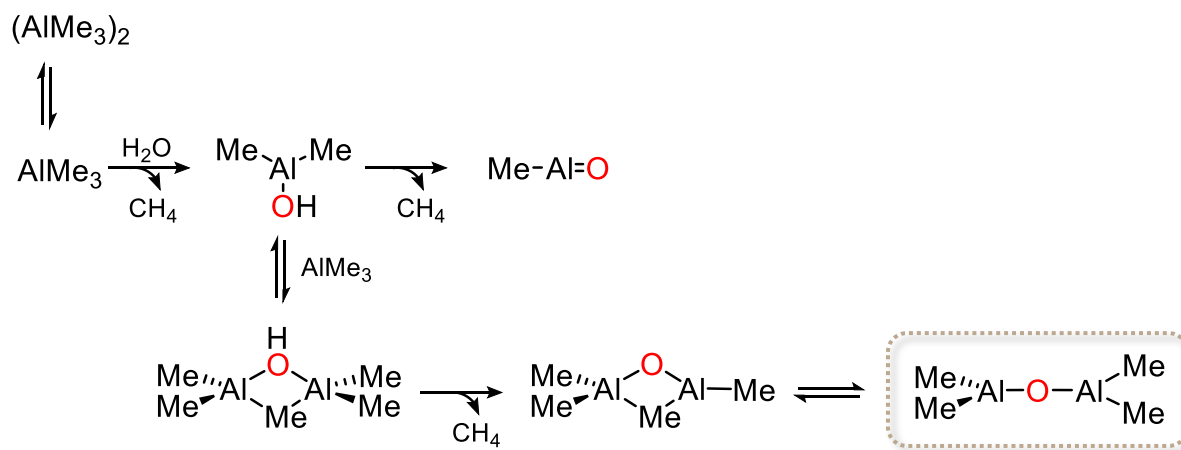
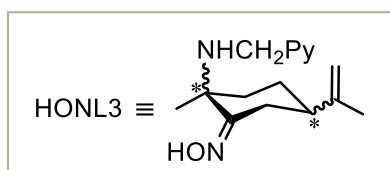
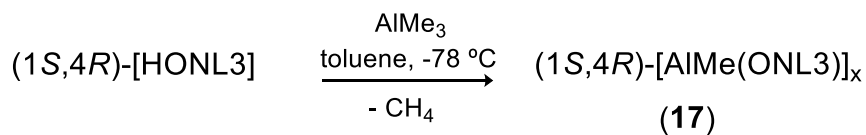


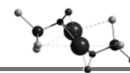
Figure S.12. Propose to the formation of compound 16.

Scheme S.5. Controlled hydrolysis of AlMe_3 .

The synthesis of the compound $[\text{AlMe}(\text{ONL3})]_x$ (**17**) was performed by the reaction of HONL3 and AlMe_3 (Scheme S.6).



Scheme S.6. Synthesis of compound 17.



In this case, through the analysis of the spectroscopic NMR data, it was observed the formation of three different derivatives, all of them with the same nuclearity and one of them with an asymmetric structure. In all cases, the new compounds **17a**, **17b** and **17c** were generated by the deprotonation of the oxime and the amine groups of the ligand precursor, thus these compounds possess one methyl group linked to the aluminium atom.

It was possible to isolate the asymmetric compound **17a**. This derivative, after 24 hours at room temperature evolves to the formation of **17b**. Heating the sample at 80 °C the generation of compound **17c** was observed. To explain the formation of the asymmetric kinetic product **17a** and the thermodynamic products **17b** and **17c** we propose two viable possibilities.

Proposal 1:

Aluminium oximate compounds described in literature show different central cores. Examples of this arrangements are illustrated in figure S.13.³² In structure A the oximate group coordinates by O- and N- donor atoms thus, a six member ring is formed. The second disposition B, involves an asymmetric five-member ring where one oximate group is bonded only by O atom. Finally, in C the two oximate ligands form a four-members ring, where the oximate group is linked only by O atoms. Besides, compound **16** show the coordination modes B and C in its solid state structure. This precedent allows us to propose that **17a**, which show an asymmetric behaviour in solution, could possess disposition B, while **17b** and **17c** could have a core based in A or C arrangements.

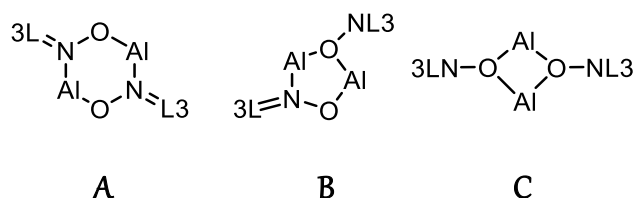


Figure S.13. Possible core in aluminium oximate.³²

Proposal 2:

In this process formation of an amide-aluminium bond leads to the generation of a new stereogenic centre, which could allow the possible formation of several stereoisomers, as showed in figure S.14. Isomers E and F are the same and could correspond to the asymmetric derivate **17a**.

This proposal is based on the structural studies of the ligand precursor HNOL3 that showed the amine group may adopt different arrangements (Figure S.3). As well, results in our research group with palladium compounds bearing the same ligand (-ONL3) indicate the formation of diastereoisomers by coordination of the non-deprotonated amine nitrogen to the metal center.⁵⁵ These data can be considered to support this proposal as an explanation of the mixture of the three derivatives obtained for compound **17**.

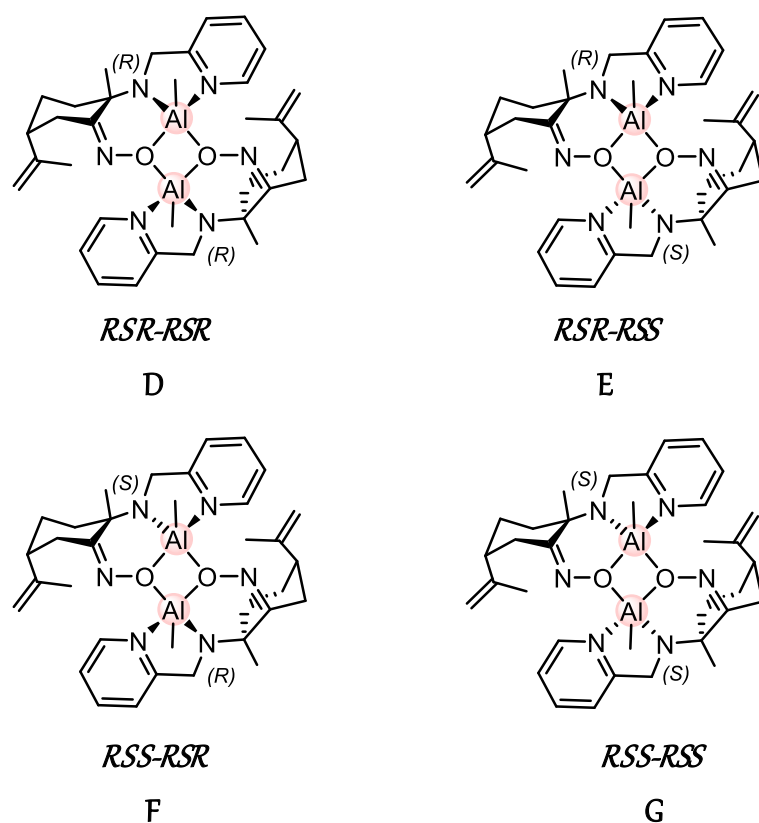
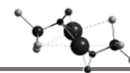


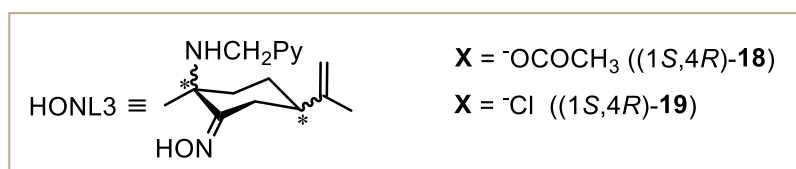
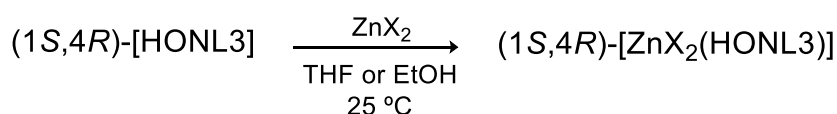
Figure S.14. Possible isomers for **17**.



At this moment, the analysis of the structural and experimental observations does not allow us to discern between both proposals, since both could be viable. Future studies, including DFT studies, will help us to reach a final proposal.

D. Zinc compounds

Finally, zinc compounds were synthesized from HONL3 by treatment with $\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2$ and ZnCl_2 (Scheme S.7). These reactions were performed in non-inert atmosphere.



Scheme S.7. Synthesis of compound **18** and **19**.

Compounds $[\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{HONL3})]$ (**18**) and $[\text{Zn}(\text{Cl})_2(\text{HONL3})]$ (**19**) were characterized in solution by NMR spectroscopy and in solid state by X-ray diffraction (Figure S.15). Experimental data analysis allows to confirm that compounds **18** and **19** possess both the oxime and the amine group of the ligand protonated. The ligand not only coordinate by the oxime and the amine groups, but also by the pyridinic nitrogen giving a double ring chelating coordination. This new anchoring point generates a new stereogenic centre, interestingly, the crystal structures isolated correspond two different diastereoisomers.

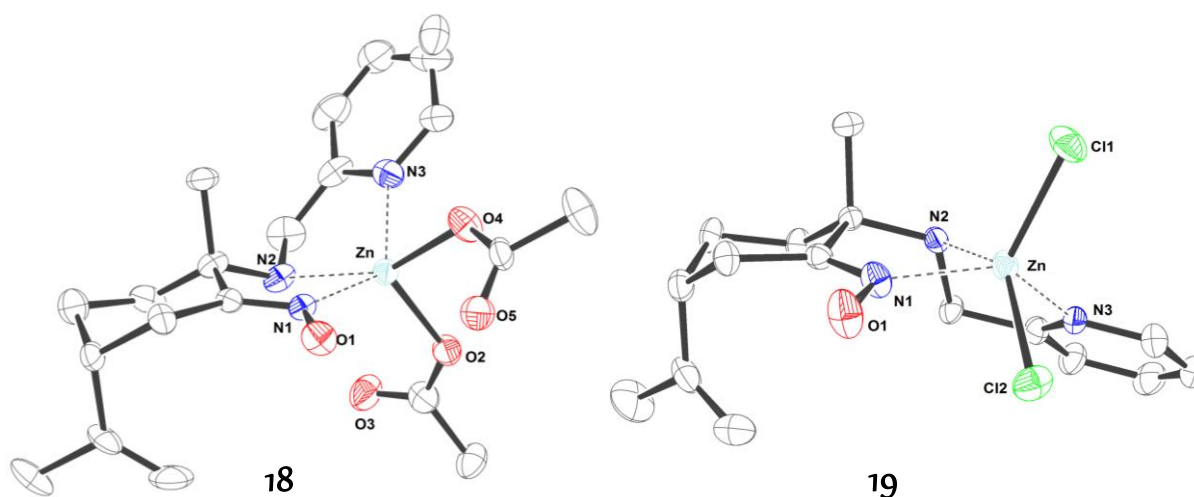


Figure S.15. ORTEP plots of compounds 18 and 19.

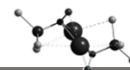
The formation of these diastereoisomers have allowed us to study the disposition of the ligand and these findings support proposal 2 in the structural discussion for compounds 17.

4.2.2. *Rac*-Lactide polymerization.

After several preliminary studies, complexes 1-14 have been selected to carry out the studies of *rac*-lactide polymerization. All compounds have shown to be very efficient generating polylactide in high conversions at low times. In the following pages, the results will be discussed organised by the ligand.

A. Initiators containing the (-ONL1) ligand: one degree of freedom.

Compounds 2, 3 and 10 were very active in lactide polymerization as initiators giving polylactide in full conversions in minutes with low and moderate PDIs. However, the polymers obtained were atactic, no stereoselective control was observed.

**Table S.1.** *rac*-Lactide polymerization results with compounds **1-3** and **10** as initiators.

	M	solvent	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{theo} ^b (Da)	Mw _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
1	Li (1)	tol	1/100/0	25	40	5	720	-	-	0.5
2	Li (1)	THF	1/100/0	25	40	20	28	-	-	0.5
3	Na (2)	tol	1/100/0	25	5	100	14404	20090	1.40	0.5
4	Na (2)	tol	1/100/1	25	5	100	14511	9603	1.65	0.5
5	K (3)	tol	1/100/0	25	2	100	14404	38100	1.55	0.5
6	K (3)	tol	1/100/1	25	2	100	14511	18540	1.36	0.5
7	K (3)	tol	1/100/0	0	25	100	14404	43100	1.51	0.5
8	K·crown (10)	tol	1/100/0	25	2	99	14260	25860	1.45	0.5
9	K·crown (10)	tol	1/100/1	25	2	99	14368	-	-	0.5
10	K·crown (10)	tol	1/100/0	-70	180	-	-	-	-	-

Conditions: 50 μmol of initiator, 5mL Tol, [initiator]=0,01M. ^a Obtained by ¹H-NMR. ^b Mn = Mw(LA) x Conversion x ([LA]/[ini.]) or Mn = [Mw(LA) x (Conversion/n° eq. BnOH) x ([LA]/[ini.])] + Mw(BnOH). ^c Obtained by GPC-MALS in THF. ^d Obtained by ¹H-NMR homodecoupling and ¹³C-NMR.

The molecular weight of the polymers is bigger than the theoretical value, this can be ascribed to a reduction of the number of active centres. As was previously quoted, derivatives **1-3** show aggregation processes in toluene and this behaviour is more prominent as metal size and temperature decrease. Due to the increase of the aggregation, decrease of the number of active centres happens. This can also explain why the lithium compound does not polymerize in toluene while it does in THF (Table S.1).

B. Initiators containing the (-ONL2) ligand: two degrees of freedom

Compounds **4-6** with the -ONL2 ligand show a similar behaviour as **1-3** and **10** derivatives. Thus, they are very active but do not exert any influence over the stereoselectivity control of the process.

Table S.2. *rac*-Lactide polymerization results with compounds **4-6** as initiators.

	M	solvent	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{theo} ^b (Da)	Mw _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
11	Li (4)	tol	1/100/0	25	40	-	-	-		0.5
12	Li (4)	tol	1/100/1	25	40	-	-	-		0.5
13	Na (5)	tol	1/100/0	25	5	100	14404	26900	1.43	0.5
14	Na (5)	tol	1/100/1	25	5	100	14511	20022	1.36	0.5
15	K (6)	tol	1/100/0	25	2	100	14404	25750	2.21	0.5
16	K (6)	tol	1/100/1	25	2	100	14511	19410	1.57	0.5

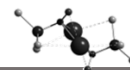
Conditions: 50 μmol of initiator, 5mL Tol, [initiator]=0,01M. ^a Obtained by ¹H-NMR. ^b Mn = Mw(LA) x Conversion x ([LA]/[ini.]) or Mn = [Mw(LA) x (Conversion/n° eq. BnOH) x ([LA]/[ini.])] + Mw(BnOH). ^c Obtained by GPC-MALS in THF. ^d Obtained by ¹H-NMR homodecoupling and ¹³C-NMR.

C. Initiators containing the **(-)(H)L4)** tetradentate ligand:

As show in table S.3 compounds **13** and **14** gave polymers with high molecular weights and low PDIs. The presence of the BnOH as coinitiator when compound **14** is used exerts an important influence on the size of the polymers obtained, as such the polymers isolated in this case are smaller as a reflection of the presence of more active centres (Table S.3, entry 20). However, for compound **13** no difference is observed when BnOH is used, probably due to the steric impediment that the potassium atoms have in this complex (Table S.3, entry 18).

Table S.3. *rac*-Lactide polymerization results with compounds **13** and **14** as initiators.

	M	solvent	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{theo} ^b (Da)	Mw _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
17	K (13)	tol	1/100/0	25	5	100	14404	52462	1.42	0.5
18	K (13)	tol	1/100/1	25	5	100	14511	61640	1.256	0.5
19	K (14)	tol	1/100/0	25	3	100	14404	88510	1.21	0.5
20	K (14)	tol	1/100/1	25	3	100	14511	17000	1.60	0.5
21	K (14)	tol	1/200/0	25	5	99,9	28779	107000	1.41	0.5



Conditions: 50 μmol of initiator, 5 mL Tol, $[\text{initiator}] = 0.01\text{M}$. ^a Obtained by $^1\text{H-NMR}$. ^b $\text{Mn} = \text{Mw(LA)} \times \text{Conversion} \times ([\text{LA}]/[\text{ini.}])$ or $\text{Mn} = [\text{Mw(LA)} \times (\text{Conversion}/n^\circ \text{ eq. BnOH}) \times ([\text{LA}]/[\text{ini.}])] + \text{Mw(BnOH)}$. ^c Obtained by GPC-MALS in THF. ^d Obtained by $^1\text{H-NMR}$ homodecoupling and $^{13}\text{C-NMR}$.

Remarkably, for compound **14**, when the reaction is performed in 1:200 ratio, the formation of polymers with very high molecular weights, 107000 Da, is achieved in just 5 minutes (Table S.3, entry 21).

D Initiators containing the (-ONL3) ligand: one anchoring point

Polymerization process occurred in the same way when species **7-9** were used as initiators, although in this case the conversions were lower. However, potassium derivatives gave better stereoselectivities with P_m values of 0.6. In order to achieve a higher control of the stereoselectivity, the polymerization was carried out at low temperatures (Table S.4). It was observed that, as in compounds **1-3**, as temperature decreased the molecular weight increased as an indication that an aggregation process is happening and there are less active centres available. This effect takes place as the temperature decreases until it reaches a point, at -70°C , when the catalysts is inactive and the conversion is null. To address this problem, compounds **11** and **12** were prepared, in these species the potassium atom is saturated by a crown ether to disable the aggregation processes.

Complex **12**, where the metal centre is totally encapsulated by a cryptand is inactive in the lactide polymerization. In contrast, compound **11** exhibits a high stereocontrol on the process, giving PLA polymers with remarkable P_m values of 0.9 in toluene at -70°C with high conversions (Table S.5). To the best of our knowledge, only another precedent does exist, reported in 2015, where potassium compounds can polymerize *rac*-lactide to give isotactic polymers with similar P_m as **11**,^{44,47-49} however in our case, compound **11** performs the reaction faster and produces larger polymers.

Table S.4. *rac*-Lactide polymerization results with compounds **7-9** as initiators.

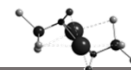
	M	solvent	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{theo} ^b (Da)	Mw _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
22	Li (7)	tol	1/100/0	25	40	0	0	-		0.5
23	Li (7)	THF	1/100/0	25	40	45	12963	-		0.5
24	Na (8)	tol	1/100/0	25	2	70	10083	27450	1.62	0.5
25	Na (8)	tol	1/200/0	25	25	65	18725	101900	1.39	0.5
26	Na (8)	tol	1/300/0	25	5	62	26791	90720	1.21	
27	Na (8)	tol	1/300/1	25	2	59	25495	48540	1.58	
28	K (9)	tol	1/100/0	25	2	58	8354	16052	1.52	0.6
29	K (9)	tol	1/200/0	25	3	60	17284	106800	1.73	
30	K (9)	tol	1/200/0	-30	25	65	18725	44350	1.46	
31	K (9)	tol	1/300/0	25	5	62	26791	26440	1.74	
32	K (9)	tol	1/300/0	0	6	59	25495	73850	1.41	
33	K (9)	tol	1/400/0	25	10	60	34569	88320	1.63	0.5
34	K (11)	tol	1/100/0	25	2	100				0.6

Conditions: 50 μmol of initiator, 5mL Tol, [initiator]=0,01M. ^a Obtained by ¹H-NMR. ^b Mn = Mw(LA) x Conversion x ([LA]/[ini.]) or Mn = [Mw(LA) x (Conversion/n° eq. BnOH) x ([LA]/[ini.])] + Mw(BnOH). ^c Obtained by GPC-MALS in THF. ^d Obtained by ¹H-NMR homodecoupling and ¹³C-NMR.

Table S.5. *rac*-Lactide polymerization results with compounds **11** as initiator.

	M	solvent	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	Mn _{theo} ^b (Da)	Mw _{exp} ^c (Da)	PDI ^c	P _m ^d
35	K·crown (11)	tol	1/100/0	-70	180	100	14403	-	-	0.85
36	K·crown (11)	tol	1/100/1	-70	100	100	14511	-	-	0.89
37	K·crown (11)	tol	1/100/5	-70	30	100	2989	2304 ^b	-	0.86
38	K·crown (11)	tol	1/100/10	-70	10	100	1548	1080	-	0.93

Conditions: 50 μmol of initiator, 5mL Tol, [initiator]=0,01M. ^a Obtained by ¹H-NMR. ^b Mn = Mw(LA) x Conversion x ([LA]/[ini.]) or Mn = [Mw(LA) x (Conversion/n° eq. BnOH) x ([LA]/[ini.])] + Mw(BnOH). ^c Obtained by GPC-MALS in THF. ^d Obtained by ¹H-NMR homodecoupling and ¹³C-NMR.



The formation of isotactic polylactide from *rac*-lactide is a consequence of enantiomeric behaviour of the compound that acts as catalyst or initiator. To explore this behaviour in compound **11**, different experiments with both enantiomers of **11** and *L*- lactide and *rac*-lactide were carried out. The results evidenced that compound (1*S*,4*R*)-**11** shows a preference for *L*-Lactide. The enantiomer (1*R*,4*S*)-**11** polymerize *L*-Lactide with lower conversions at a longer time than (1*S*,4*R*)-**11** which is an indication that the enantiomer (1*R*,4*S*)-**11** has a higher tendency to polymerize *D*-Lactide (Table S.6).

Table S. 6. Enantiomeric experiment with (1*S*,4*R*)-**11** and (1*R*,4*S*)-**11**.

Comp.	solvent	[<i>ini.</i>] ₀ /[<i>rac</i> - LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. _a (%)
39 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	-70	180	100
40 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>L</i> -LA	-70	5	100
41 (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>L</i> -LA	-70	120	63

. ^a Obtained by ¹H-NMR.

One of the advantages of synthesizing isotactic polylactide is its tendency to form ordered systems called *stereocomplex*. In these systems, the interaction between polymers having different configurations takes place by chiral recognition. Such association is described as stereocomplexation or stereocomplex formation. These structures possess higher thermal resistance than the other microstructures in PLA. Taking into account the values of P_m obtained for our polymers, DSC studies were carry out to analyse the possible formation of the *stereocomplex*. The results presented on table S.7 show that some of the polymers prepared have high T_m values indicating that they have a tendency to form the *stereocomplex* because of the high isotacticity they show.

Table S. 7. DSC results.

Comp.	dte	[ini.] ₀ /[<i>rac</i> -LA] ₀ /[BnOH] ₀	T (°C)	t (min)	Conv. ^a (%)	T _m ^b (°C)	T _g ^b (°C)
37 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/5 <i>rac</i> -LA	-70	30	100	184	48
39 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	-70	180	100	178	
40 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	5	100	167	45
42 (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 11	tol	1/100/0 <i>rac</i> -LA	25	2	100	109	41
41 (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 11	tol	1/100/0 L-LA	-70	120	63	92	-

Conditions: 50 μmol of initiator, 5mL Tol, [initiator]=0,01M. ^a Obtained by ¹H-NMR. ^b

Obtained by DSC experiments

To determine the reaction mechanism by which the polymerization process take place, several NMR experiments have been carried out. In this studies the formation of an enolate was observed in the ¹³C-NMR spectrum for the reaction 1:1 initiator:monomer (Figure S.16). This would imply that the polymerization happens through an unusual anionic mechanism by the deprotonation of the monomer and the formation of free ligand and an enolate lactide.

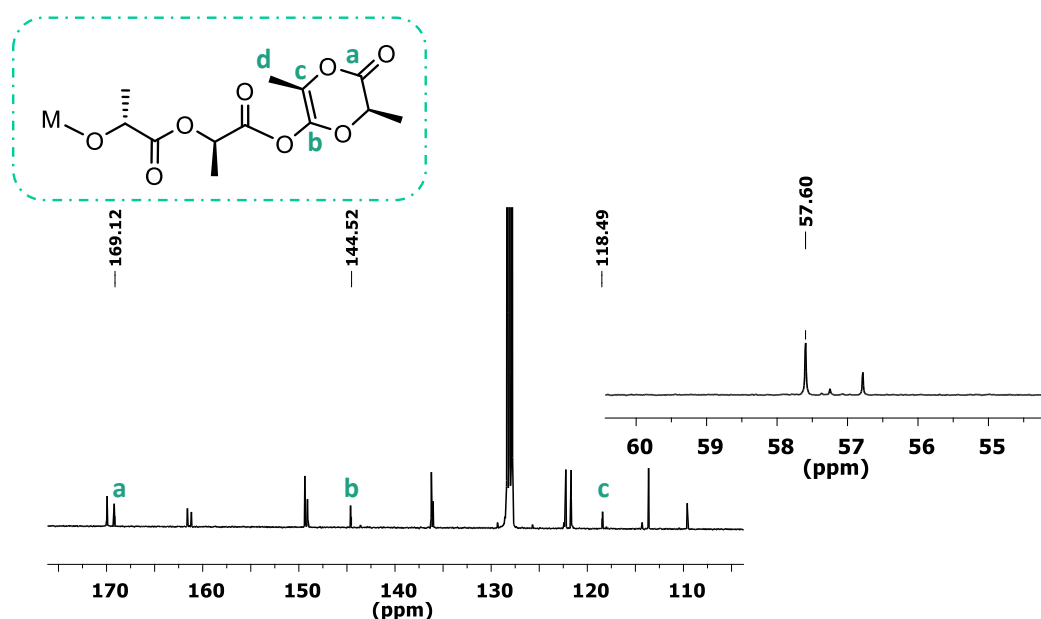
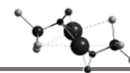


Figure S.16. ¹³C-NMR of reaction mixture 1:1 initiator:monomer.

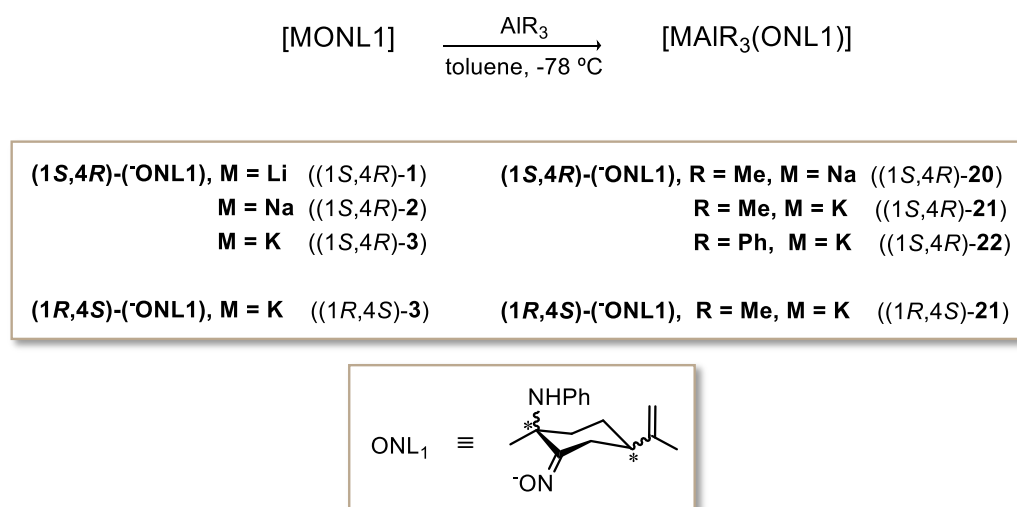


By MALDI-TOF techniques and NMR spectroscopy it was possible to determine that the polymers formed were linear.

4.2.3. Synthesis and characterization of new chiral aluminate compounds. Study of their reactivity.

A. Synthesis and characterization of compounds **20**, **21** and **22**.

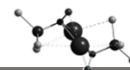
Using the ligand precursor HONL1 as starting material and performing the reaction with AlMe_3 , as shown in scheme 7, derivatives $[\text{NaAlMe}_3(\text{ONL1})]$ (**20**), $[\text{KAlMe}_3(\text{ONL1})]$ (**21**) and $[\text{KAlPh}_3(\text{ONL1})]$ (**22**) have been isolated (Scheme S.8).



Scheme S.8. Synthesis of compounds **20**, **21** and **22**.

These compounds have been characterized in solution by RMN. It was possible to determine by DOSY experiments that compounds **21** and **22** are tetrametallic in solution. The insolubility of the sodium containing compound **20** in non-coordinating solvents led us to think that is a polymeric specie. Also, it was observed that compounds **20** and **21** in the presence of coordinating solvents such as DMSO, give heterobimetallic compounds. In the case of **21**, $(1S,4R)\text{-21}$ and $(1R,4S)\text{-21}$, crystals useful for a X-ray diffraction study could be isolated for both enantiomers.

Compound **21** crystallizes enantiomerically pure in the non-centrosymmetric $P2_12_12_1$ space group (Figure S.17). Remarkably, this derivate is the first example of a



heterometallic compound with oximate ligands characterized in the solid state and one of the few examples of a chiral heterometallic derivative with main group metals.

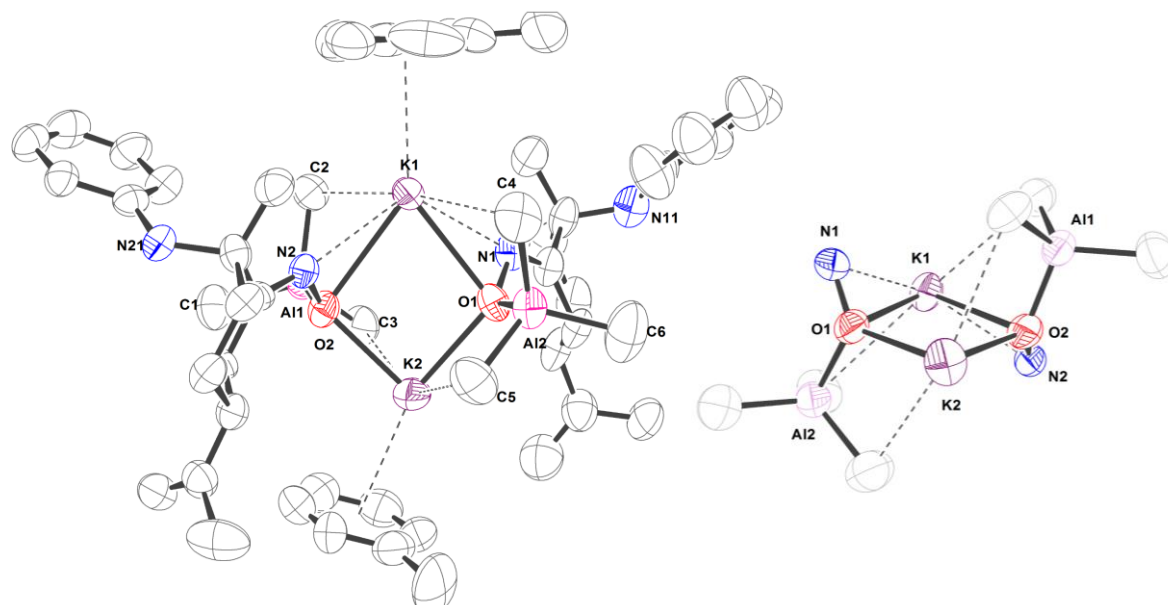


Figure S.17. ORTEP plot of compound **21** and core structure.

In solid state, as in solution, this compound possesses a tetrametallic structure. This unusual arrangement presents two AlMe_3 fragments. The chiral ligand links the potassium and aluminum atoms, by the oxygen atom from the oxime. On the other hand, the oxygen atom links both potassium atoms, while the nitrogen is only bonded to one of the potassium centres. Thus, the alkali metal centres have different environments, one of them K2 is less rich electronically and less sterically hindered. Potassium atoms saturate their coordination spheres with $\text{K} \cdots \text{CH}_3\text{-Al}$ interactions. This kind of interactions are not frequent and can be intra or intermolecular, in the last case would lead to the generation of polymeric structures.^{56,57 58} On the other hand, potassium is bonded to solvent aromatic rings by a π coordination. However, the coordination of the toluene molecule is quite labile. In fact, we could crystallize **21** in C_6D_6 and in the new isolated structures **21**· C_6D_6 the toluene has been replaced by the deuterated solvent C_6D_6 , even though there was a toluene molecule in the unit cell. Also, a DOSY experiment confirmed the toluene dissociation.

The crystal structure of **21**·C₆D₆ reveals very little change of the structural parameters in comparison to **21**. Again, the crystal structure for both enantiomers was obtained.

The unprecedented coordination mode of the oximate groups and the AlMe₃ fragments disposition leads to an asymmetric unit as central core. Three possible isomers can be generated (Figure S.18).

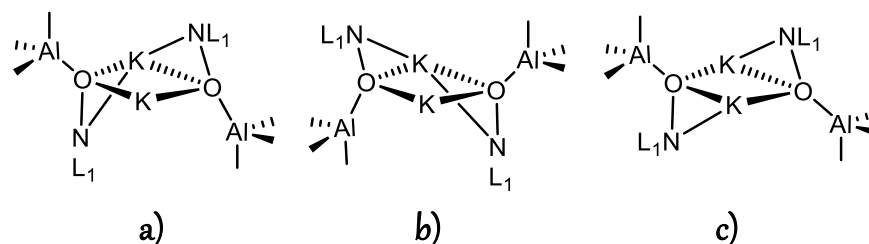


Figure S.18. Possible isomers of core structure.

Dispositions a and b are enantiomers without considering the chirality from the ligand. Comparing the core structures of the compounds (1*S*,4*R*)-**21** and (1*R*,4*S*)-**21** it was possible to determine that they correspond with the isomers a and b. Thus, compounds (1*S*,4*R*)-**21** and (1*R*,4*S*)-**21** can be named as Δ-(1*S*,4*R*)-**21** and Λ-(1*R*,4*S*)-**21** (Figure S.19)

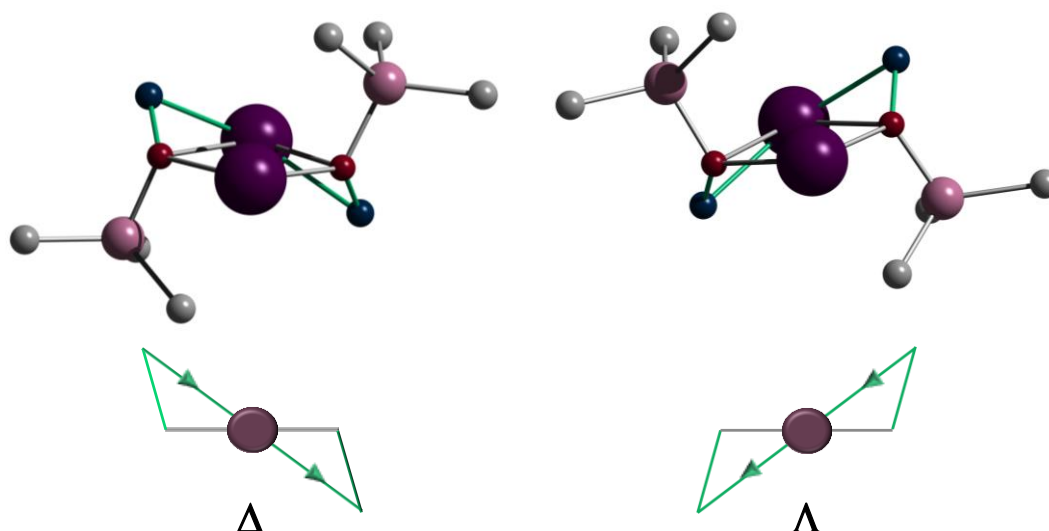
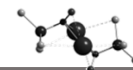
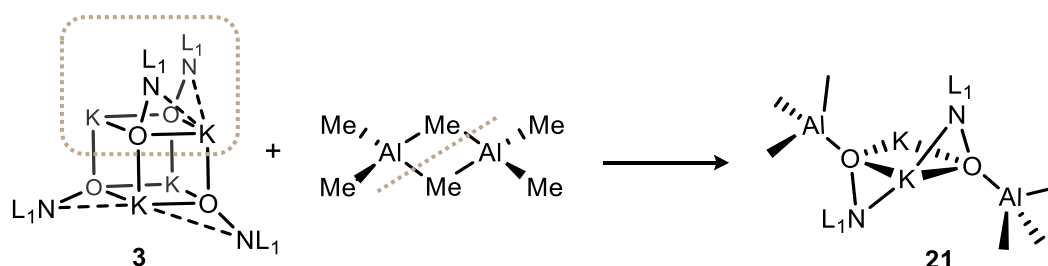


Figure S.19. Solid core structures of enantiomers Δ-(1*S*,4*R*)-**21** and Λ-(1*R*,4*S*)-**21**.



Studies about the structural behaviour of similar compounds performed by our research group,⁵⁹ allow us to proposed the formation of **21** as the breakdown of the cube core structure of the homometallic compound **3** (Scheme S.9). As it is detailed in scheme 8 the oximato cage of the potassium homometallic derivate is symmetrically fragmented by the Lewis acid $(\text{AlMe}_3)_2$ to lead to the formation of the aluminate derivate **21**.



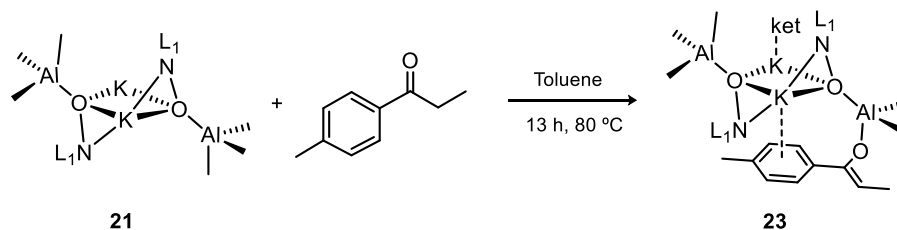
Scheme S.9. Proposed reaction scheme for compound **21** formation.

4.2.4. Reactivity studies of compounds **20**, **21** and **22**. C-C formation reactions.

As mentioned in the structural description, compound **21** shows the tendency to coordinate aromatic rings by the potassium atom. Also, the AlMe_3 fragments are sterically accessible. Hence, we decided to study the new compounds reactivity towards phenones. In particular, towards *p*-methylpropiophenone since it is the precursor of numerous drugs effective against illnesses such as VIH, Alzheimer or cancer. The modification of this substrate to give substances with a potential pharmacological effect is an attractive prospect.⁶⁰

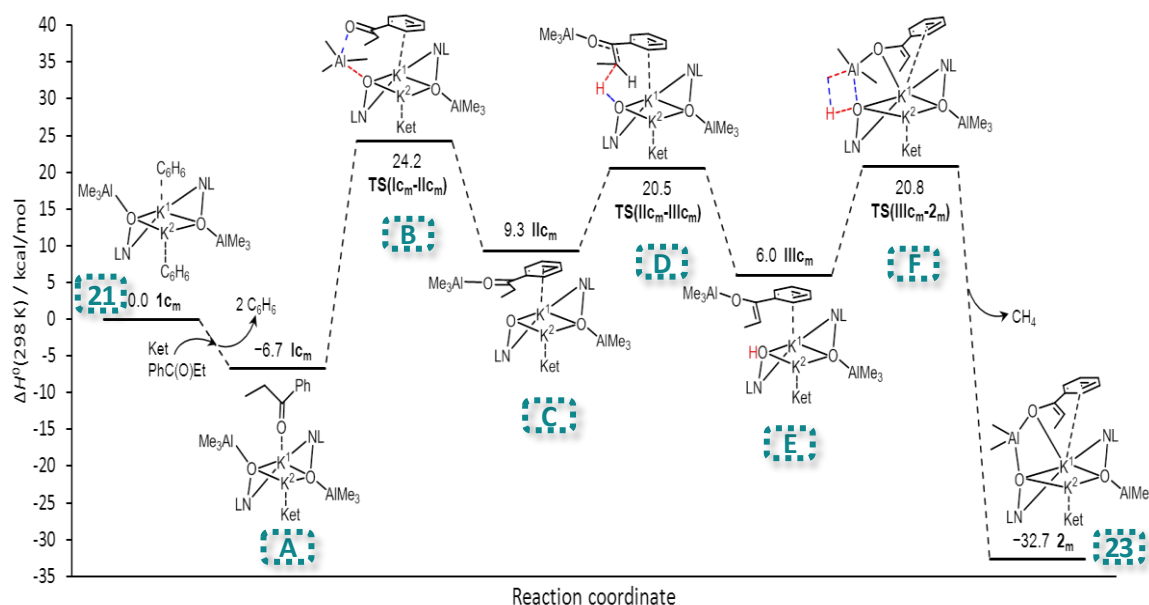
It can be expected that the phenone substrate would cling to the alkali metal by the aromatic ring while the carbonyl group would orient itself towards the AlMe_3 fragment. In this way, the nucleophilic attack of the methyl group on the carbonyl group of the substrate would take place, to generate a tertiary chiral alcohol, as it has been described in literature for aluminium reagents.²² However, when we analysed the reactivity of compounds **20**, **21** and **22** an unexpected outcome is observed. Instead of the nucleophilic attack of one of the ligands to the carbonyl group, the deprotonation of the alkylic chain of ketone took place. This result led to the generation of an aluminium heterometallic enolate $[\text{KAlMe}_3(\text{ONL1})(\text{ket})\text{KAlMe}_2(\text{ONL1})\{\text{OCHMe}(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4)\}]$ (**23**), as shown in scheme S.10. This enolate could be isolated as an oil and

characterised by elemental analysis and by ^1H -NMR and ^{13}C -NMR and bidimensional experiments ^1H - ^{13}C -HSQC-*ed*, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^1H NOESY, and DOSY. In these experiments, it was possible to determine that only the *Z* stereoisomer was formed.



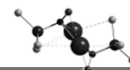
Scheme S.10. Synthesis of compound **23**.

In order to conclude if the formation of derivate **23** is the result of a cooperative effect of the metals present in compound **21**, the same reaction was performed with the homometallic counterparts but the reaction did not happen. To confirm a possible cooperative effect, DFT theoretical studies were carried out to explore the reaction mechanism. The lowest energy path yields the enolate complex **23** as is shown in Scheme S.11.



Scheme S.11. Proposed reaction mechanism calculated at the B3LYP¹⁸/6-311+G(2d,p)[toluene]//B3LYP/6-31G(d) level of theory. Ket = Me₂CO, L = CMe₂.

In this reaction, the first stage is the exothermic replacement of the benzene or toluene molecules weakly coordinated to the K atoms by two ketones that bound



through the carbonylic oxygen to the K metals to form **A**. DFT calculations predict that enolate formation is kinetically more favourable for the ketone bound to the more electron rich K1 atom (Figure S17). Once complex **A** is formed, the following step is a nucleophilic attack of the carbonylic oxygen of the ketone to the aluminium metal breaking simultaneously the Al–O bond between the AlMe₃ moiety and the oximate ligand to generate intermediate **B**. This species is stabilized by the coordination of the phenyl group from the ketone to the K1 potassium. In addition, the bond between the aluminium fragment and the ketone in this species make the C α proton more acidic and in principle it could be deprotonated subsequently by the basic oximate ligand via the O or N atom or alternatively by the methyl groups bound to the Al atom. Among these different alternative possibilities, DFT calculations predict the deprotonation by the O of the oximate ligand as the kinetically more feasible pathway. Finally, intermediate **E** containing a coordinated oxime can be deprotonated to give the final aluminium enolate **23** shifted by the evolution of CH₄.

In addition, to confirm the proposed mechanism, kinetic studies were carried out. Several experiments at 80°C, 70°C, 65°C, 60°C and 50°C were performed. From the data obtained, the representation of $\ln([21]/[21]_0)$ *vs* *t*, that allows the determination of the different *k*_{obs} for each experiment, give a linear plot indicating that the reaction is order 1 respect to the compound **21**. In addition, the same experiments were studied modifying the concentration value at a constant temperature (65°C), from these experiments it was possible to determine that the reaction is order 2 respect to ketone. These results, are in agreement with the mechanism proposed, where both one potassium and one AlMe₃ moiety are necessary for the reaction to take place. Likewise, the role of the ligand oximate group is essential. Besides, the presence of the aromatic ring from the substrate is required to stabilize the system. It could be considered as if there is a “several-party” cooperative effect.

One of the objectives of this chapter is also to study the influence in this reactivity of the alkali metal and the aluminium substituents attached, hence the reactions of compounds [NaAlMe₃(ONL1)] (**20**) and [KAlPh₃(ONL1)] (**22**) with *p*-methylpropiophenone were carried out.

The same conditions described above, 13 hours and 80 °C, were used for the reactions of compound **22**, that has phenyl groups bonded to the aluminium, and the propiophenone. However, in this case, crystals of an insoluble product could be isolated and studied by X-ray diffraction. Interestingly, this compound turned out to be the reaction intermediate $[\text{AlKPh}_3(\text{Me-Ph-CO=CHMe})]$ (**24**) (Figure S.20).

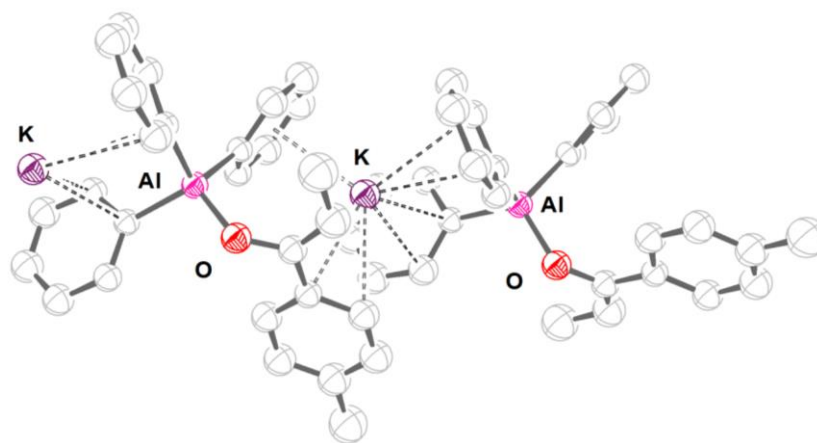
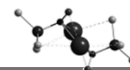


Figure S.20. ORTEP plot of heterometallic enolate **24**.

The isolated compound is a rare heterobimetallic enolate, which shows an aluminium atom with a tetrahedral environment that is bonded to three phenyl groups and to the oxygen atom from the enolate. On the other hand, the potassium atom interacts *via* η^6 with one of the aryl aluminium substituents, and *via* η^2 with the enolate aromatic ring. Besides, its coordination sphere is completed with two more $\eta^2 \pi$ interactions with the phenyl groups of an adjacent molecule. This way, the derivative **24** is organized in polymeric chains in the solid state. Only another compound has been reported with such an unusual coordination for the potassium, but in that case the aromatic ring and the double bond do not belong to the same molecule. Compound **24** is one of the few examples of aluminium heterometallic enolates characterized in the solid state.

An interesting feature of **24** is that the terpenic ligand is not present. This is an evidence of the crucial role of the ligand, in accordance with the mechanism proposed by DFT calculations. As such, the reaction would progress similarly to what has been proposed in scheme S.11 up to the generation of an oxime complex similar to



intermediate **E**. Then, since the Ph–Al bond is stronger than the Me–Al bond, the dissociation of the oxime ligand should be favoured yielding the final enolate **24**. Also, the coordination observed for the potassium in **24** corroborates this mechanism (Figure S.20).

We also studied the reaction with derivative **20**, that contains sodium, to analyse the influence of the alkali metal in the process. Sodium derivative **20**, reacts faster and at lower temperature than **21**, and the reaction is completed in six hours at 60 °C. Despite the fact that compound **20** is insoluble in non-coordinating solvents, this reaction could be carried out in toluene and C₆D₆, since *p*-methylpropiophenone can break the polymeric structure of **20**. DOSY experiments shown that the interaction between the chosen ketone and the sodium heterometallic derivative **20** is stronger than the interaction with the correspondent potassium derivative **21**.

It should be noted that the formation of enolates has been previously observed for α,β unsaturated ketones as a result of the alkylation of the β position. As well, in those reactions the presence of an additional metal precursor besides the aluminium species is required. There is only one example of an aluminium compound showing the same reactivity as compounds **20–22**, however in this case photochemical activation is needed.¹⁷ In our case no extra activation is necessary, only by the action of the heterometallic aluminium–potassium precursor the formation of the enolate was achieved.

We also explored if the reaction could take place with other ketones, so two more arylketones were used as substrates in the reaction with compounds **20** and **21** (Figure S.21). These ketones possess a methylene group between the aromatic ring and the carbonyl group. This difference leads to the formation of new heterometallic enolates faster and at lower temperatures than when *p*-methylpropiophenone was used. Probably, the methylene group confers more flexibility assisting the formation of the species **B** which is the highest energy demanding step in the mechanism (Scheme 11).

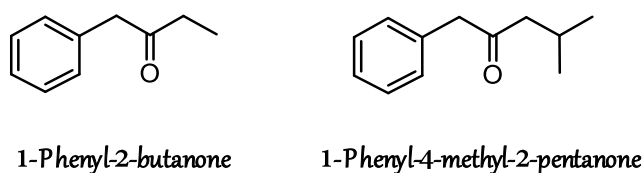
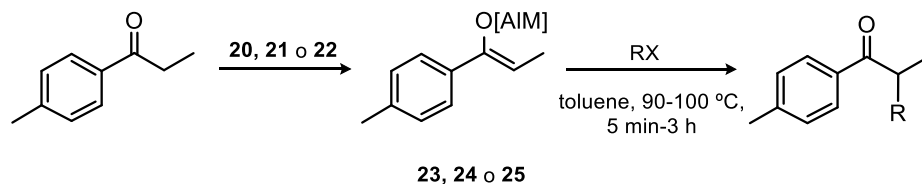


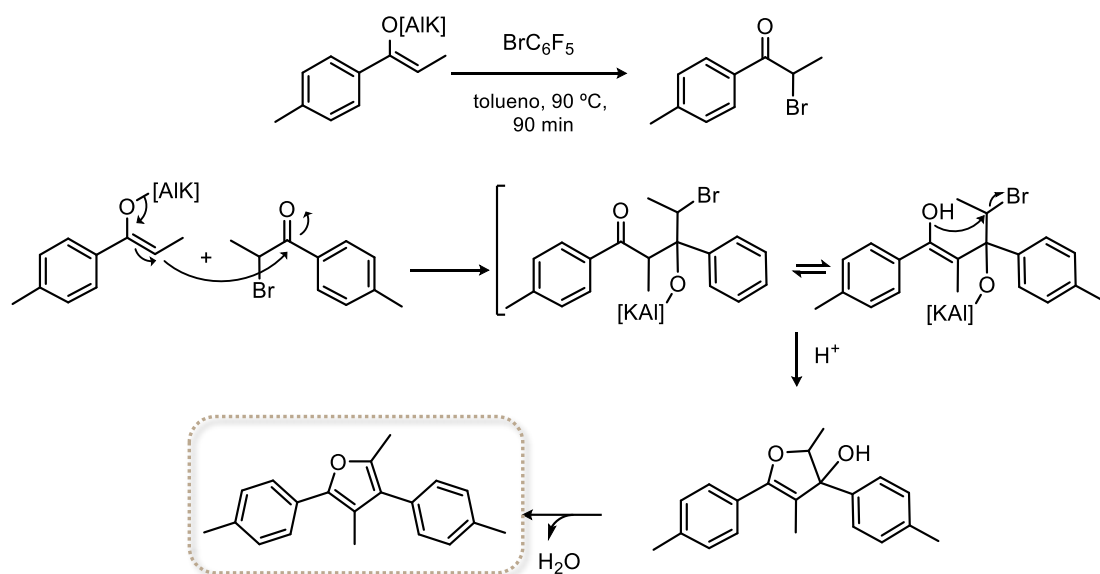
Figure S.21. Other arylketones studied.

The interest on these enolates lies on the fact that are very useful synthetic tools to form new C-C bonds⁶¹ through the reaction with an electrophile as shown in scheme S.12.

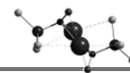


Scheme S.12. α -Alkylation of *p*-methylpropiophenone *via* enolate intermediates.

As such, the reaction of the heterometallic enolates obtained **23**, **24** and **25** with different RX electrophiles was carried out and the formation of new C-C bonds was achieved, as a result six *p*-methylpropiophenone derivatives have been generated (Table S.8), four of them chiral (**b-e**). Remarkably three of them have not been reported before in the literature (**c**, **d** and **f**). Compound **f** is formed by the aldol condensation between compound **e** and the heterometallic enolate (Scheme S.13).

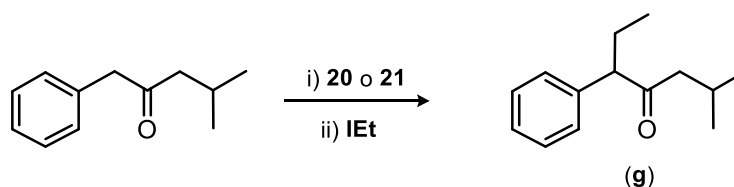


Scheme S.13. Proposed mechanism for compound **f** formation.

**Table S.8.** Ketones isolated.

	Product	Conditions RX, t, T	Compound	Conversion ^a (%)	Yield ^b (%)
a		R=Me, X=I 30 min 90 °C	21	99	32
b		R=Et, X=I 60 min 100 °C	20	99	30
			21	96	26
			22	82	19
c		R=Pr, X=I 180 min 100 °C	21	92	26
d		R= ^t BuBn, X=Br 180 min 100 °C	20	97	≈47
			21	94	
e		R=C ₆ F ₅ , X=Br 90 min 90 °C	21	20	15
f				70	45

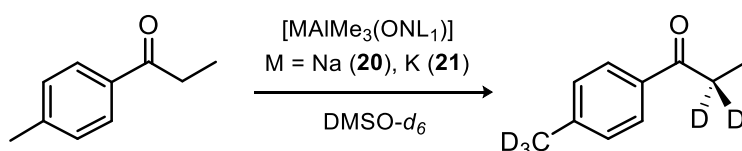
As well, from the heterometallic enolates prepared from 1-phenyl-4-methyl-2-pentanone it is possible to generate a new ketone, compound **g**, by reaction with EtI, (Scheme S.14).

**Scheme S.14.** Synthesis of organic compound **g**.

All the organic compounds were purified by chromatography, using silica as stationary phase and a mixture of hexane:dichloromethane as eluent and they have been characterised by NMR. In order to evaluate the asymmetric induction of these

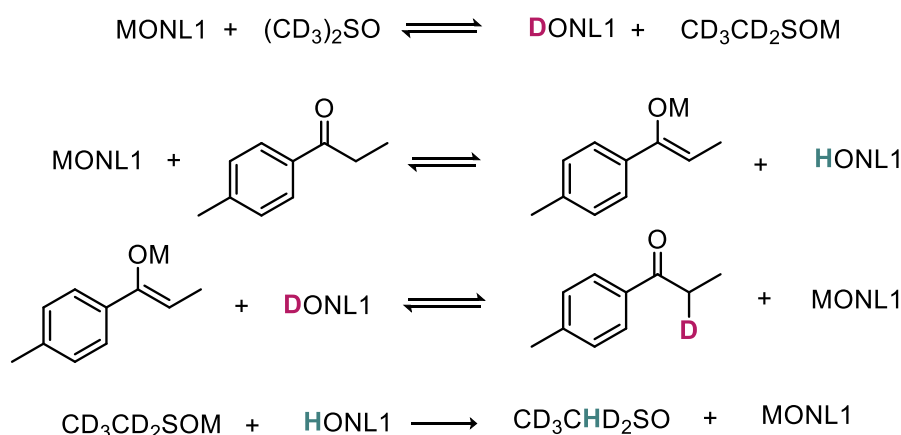
compounds, currently we are studying the double alkylation on C α to disable the racemization processes of the final organic compounds *via* keto-enolic equilibria as it happens in the monoalkylated ketones **b-d**.

Taking into account that compounds **20** and **21** show a mononuclear structure when dissolved in DMSO, we performed the reaction of **20** and **21** in DMSO-*d*₆, to compare the reactivity between both mono and dinuclear structures. (Scheme S.15). In this reaction media, when the reaction of **20** and **21** with *p*-methylpropiophenone at 80°C is performed the deuteration of the methylene group and the methyl group in *para* position was observed instead of the formation of the enolate.

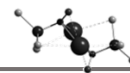


Scheme S.15. *p*-methylpropiophenone deuteration.

A mechanism *via* acid-basic equilibria was proposed as shown in scheme S.16. This H/D exchange is also observed for the homometallic compounds **2** and **3**. In this case the process is faster than with the heterometallic derivatives. This different behaviour can be probably due to the steric hindrance imposed by the AlMe₃ fragment.



Scheme S.16. Proposed mechanism for deuteration of *p*-methylpropiophenone.



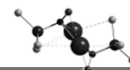
4.3. CONCLUSIONS

The research work carried out in this Thesis has consisted of a comprehensive study on the synthesis, characterization and study of the reactivity of homo and heterometallic aluminium and alkali metals compounds. In the derivatives prepared, the influence of the ligands and the metallic precursors on their structure and reactivity has been analysed. Considering the aims proposed at the beginning of this work and the results obtained, the following conclusions can be posed:

- HONL1, HONL2, HONL3 and H₂L4 are suitable precursor for the synthesis of homometallic alkali compounds. From HONL1, HONL2, HONL3 and the metal precursors LiⁿBu, Li[N(SiMe₃)₂], NaBn and KBn, complexes **1-9** were synthesised. Using H₂L4 as ligand precursors it was possible to prepare the mono deprotonated compound **13** or the di deprotonated derivate **14**, in a controlled way depending on the metal precursor used, KH or K[N(SiMe₃)₂]. The analysis of the structural and spectroscopic behaviour of these compounds let us to conclude:
 - ✓ In non-coordinating solvents compounds **1-9** show nuclearities of four or eight depending on the metal centre and the ligand. However, in DMSO these compounds are mononuclear. DOSY studies concluded that the aggregation processes observed in these species depends on the solvent, concentration and temperature.
 - ✓ Complex **13** has a tetranuclear structure in solid state, while derivative **14** tend to form polymeric chains, which are broken in the presence of coordinating solvents such as THF or DMSO.
 - ✓ It is possible to obtain monometallic derivatives in solution by using 18-crown-6 ether o cryptand-222.
- The terpenoids HONL1 and HONL3 are also efficient precursors for the synthesis of homometallic aluminium compounds **15-17**. In the aluminium species isolated the oximate group presents different coordination modes by the oxygen atom of by the nitrogen one. There is a clear difference in the behaviour

of the two ligands, that can be attributed to the presence of a pyridine group in HONL3. As such, in **17** an amide-aluminium bond is formed due to the deprotonation of the NH group and since -ONL3 can coordinate by one more donor atom than -ONL1 a mixture of stereoisomers can be generated.

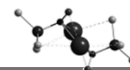
- The reaction of HONL3 and $\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2$ and ZnCl_2 in EtOH is a useful strategy for the synthesis of the air stable compounds **18** and **19**. The solid state structural structures showed that the coordination of the pyridyl group and the amine group of the ligand lead to the formation of stereoisomers.
- Compounds **1-14** are efficient initiators in *rac*-lactide polymerization giving polylactide with complete conversions in minutes at room temperature. The ligand plays an important role in the stereoselectivity of the process.
 - ✓ It was achieved the preparation of a biocompatible potassium derivative **11** which lead to highly isotactic polylactide in toluene at $-70\text{ }^\circ\text{C}$, with complete conversions and good polydispersities.
 - ✓ An unusual polymerization mechanism was observed for compounds **3**, **9** and **11**, which polymerize via the monomer deprotonation to generate a lactide enolate.
 - ✓ The aggregation processes in solution has a clear effect in the polymerization activity of the compounds.
 - ✓ The polymers prepared using **11** as initiator have a tendency to form *stereocomplexes* as shown by the high T_m values in the DSC studies.
- By the reaction of AlMe_3 or AlPh_3 with the homometallic derivatives $[\text{NaONL1}]$ (**2**) or $[\text{KONL1}]$ (**3**), the unprecedented chiral aluminate compounds $[\text{NaAlMe}_3\text{ONL1}]$ (**20**), $[\text{KAlMe}_3\text{ONL1}]$ (**21**) and $[\text{KAlPh}_3\text{ONL1}]$ (**22**). were generated. The reactivity of the final product depends on the nature of aluminium substituent and the alkali metal.
 - ✓ From a structural point of view, compounds **20**, **21** and **22** can be described as transport units of the AlR_3 fragment, where those fragments have little steric hindrance.



- ✓ Potassium derivative **21** stabilizes its structure in solution and solid state with π interactions with the aromatic rings from the solvent. Also, in the solid state $\text{CH}_3 \cdots \text{M}$ interactions contribute to stabilize the alkali metal coordination sphere. This interaction in compound **20** involves the formation of aggregates with low solubility in the absence of coordinating solvents.
- ✓ Heterometallic compounds **20**, **21** and **22** show a different reactivity with ketones in comparison to the behaviour described in literature for aluminates and this type of substrates. In this case, compound **21** leads to the regio- and stereoselective generation of the *Z* isomer of a new heterometallic enolate. In these compounds the base character is leading the reactivity over the nucleophilic character.
- ✓ A mechanism for the formation of the enolate was proposed and supported by theoretical and experimental evidences, such as the isolation of a rare heterometallic enolate (compound **24**). In this mechanism, a cooperative effect amongst several parties was observed where both one potassium and one AlMe_3 moiety are necessary for the reaction to take place. Likewise, the role of the ligand oximate group is essential. Besides, the presence of the aromatic ring from the substrate is required to stabilize the system.
- ✓ The reaction between the heterometallic enolates with different alkyl halides allowed the formation of C-C bonds to generate new α -substituted ketones.
- ✓ However, in a donor solvent such as DMSO the reaction of **20** and **21** with *p*-methylpropiophenone leads to the deuteration of the methylene group and the methyl group in *para* position. This deuteration processes are also observed for the homometallic species **2** and **3**.

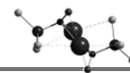
4.4. REFERENCES

1. Power, P. P. *Nature* **2010**, *463*, 171.
2. Wilkins, L. C.; Melen, R. L. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 123.
3. Crabtree, R.; Mingos, M. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Elsevier Science, 2007.
4. Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 167.
5. Mulvey, R. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1060.
6. Boireau, G.; Abenhaim, D.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3061.
7. Ashby, E. C.; Chao, L.-C.; Laemmle, J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3258.
8. Power, M. B.; Barron, A. R.; Bott, S. G.; Atwood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3446.
9. Naka, H.; Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Wheatley, A. E. H.; McPartlin, M.; Morey, J. V.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921.
10. Naka, H.; Morey, J. V.; Haywood, J.; Eisler, D. J.; McPartlin, M.; Garcia, F.; Kudo, H.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Wheatley, A. E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193.
11. Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 521.
12. Mongin, F.; Harrison-Marchand, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7563.
13. Muñoz-Fernández, M. T. *Tesis Doctoral, UAH* **2016**.
14. Martínez, S.; Cruz, V.; Muñoz-Escalona, A.; Martínez-Salazar, J. *Polymer* **2002**, *44*, 295.
15. Budragchaa, T.; Abraham, M.; Schoefberger, W.; Roller, A.; Widhalm, M. *Asymmetric Catal.* **2016**, *3*, 1.
16. Li, X.; You, C.; Yang, Y.; Wang, F.; Li, S.; Lv, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1313.



17. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
18. Deschamp, J.; Olier, C.; Schulz, E.; Guillot, R.; Hannedouche, J.; Collin, J. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 2171.
19. Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615.
20. Cozzi, P. G. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3001.
21. Boireau, G.; Deberly, A.; Loupy, A.; Monteux, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6919.
22. Boireau, G.; Abenhaim, D.; Bourdais, J.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4781.
23. Boireau, G.; Abenhaim, D.; Henry-Basch, E. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1457.
24. Larionov, S.; Myachina, L.; Romanenko, G.; Tkachev, A.; Sheludyakova, L.; Ikorskii, V.; Boguslavskii, E. *Russ. J. Coord. Chem.* **2001**, *27*, 423.
25. Larionov, S.; Myachina, L.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Sheludyakova, L.; Tkachev, A.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2003**, *29*, 795.
26. Larionov, S.; Myachina, L.; Savel'eva, Z.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Sheludyakova, L.; Tkachev, A.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, *30*, 837.
27. Larionov, S.; Tkachev, A.; Savel'eva, Z.; Myachina, L.; Glinskaya, L.; Klevtsova, R.; Bizyaev, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2006**, *32*, 250.
28. Larionov, S. *Russ. J. Coord. Chem.* **2012**, *38*, 1.
29. Chakravorty, A. *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *13*, 1.
30. Milios, C. J.; Stamatatos, T. C.; Perlepes, S. P. *Polyhedron* **2006**, *25*, 134.
31. Mitzel, N. W.; Lustig, C.; Woski, M. Z. *Naturforsch. B* **2003**, *58*, 363.
32. Ullrich, M.; Mitzel, N. W.; Bergander, K.; Fröhlich, R. *Dalton Trans.* **2006**, 714.
33. Housecroft, C. E.; Abel, E. W. *Comprehensive organometallic chemistry II: a review of the literature 1982-1994. 1. Lithium, beryllium, and boron groups*; Pergamon Press, 1995.
34. D. R. Armstrong; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185.

35. Pregosin, P. S.; Kumar, P. A.; Fernández, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2977.
36. Pastor, A.; Martínez-Viviente, E. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2314.
37. Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 270.
38. Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354.
39. Nampoothiri, K. M.; Nair, N. R.; John, R. P. *Bioresource Technol.* **2010**, *101*, 8493.
40. Saravanan, M.; Domb, A. J. *Eur. J. Nanomed.* **2013**, *5*, 81.
41. Spassky, N.; Wisniewski, M.; Pluta, C.; Le Borgne, A. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 2627.
42. Chamberlain, B. M.; Cheng, M.; Moore, D. R.; Ovitt, T. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3229.
43. Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4692.
44. Zhang, J.; Xiong, J.; Sun, Y.; Tang, N.; Wu, J. *Macromolecules* **2014**, *47*, 7789.
45. García-Valle, F. M.; Estivill, R.; Gallegos, C.; Cuenca, T. s.; Mosquera, M. E.; Tabernero, V.; Cano, J. s. *Organometallics* **2015**, *34*, 477.
46. Honrado, M.; Otero, A.; Fernández-Baeza, J.; Sánchez-Barba, L. F.; Garceño, A. s.; Lara-Sánchez, A.; Martínez-Ferrer, J.; Sobrino, S.; Rodríguez, A. M. *Organometallics* **2015**, *34*, 3196.
47. Sun, Y.; Xiong, J.; Dai, Z.; Pan, X.; Tang, N.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2015**, *55*, 136.
48. Xiong, J.; Zhang, J.; Sun, Y.; Dai, Z.; Pan, X.; Wu, J. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 1737.
49. Dai, Z.; Sun, Y.; Xiong, J.; Pan, X.; Tang, N.; Wu, J. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 515.
50. Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390.
51. Dvornikova, I.; Frolova, L.; Churakov, A.; Kuchin, A. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1323.
52. Benabdelouahab, Y.; Muñoz-Moreno, L.; Frik, M.; de la Cueva-Alique, I.; El Amrani, M. A.; Contel, M.; Bajo, A. M.; Cuenca, T.; Royo, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 2295.



53. Brecknell, D.; Carman, R.; Singaram, B.; Verghese, J. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 195.
54. Glaser, R.; Sun, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13323.
55. De la Cueva, I. *Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica, UAH* **2016**, Resultados no publicados.
56. Uhl, W.; Vester, A.; Fenske, D.; Baum, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, 23.
57. Niemeyer, M.; Power, P. P. *Organometallics* **1995**, *14*, 5488.
58. Munoz, M. T.; Cuenca, T.; Mosquera, M. E. G. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 14377.
59. Muñoz, M. T.; Urbaneja, C.; Temprado, M.; Mosquera, M. E. G.; Cuenca, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11757.
60. Karunakaran, V.; Balachandran, V. *Spectrochim. Acta, Part A* **2014**, *128*, 1.
61. Waldmann, H. *Aluminum Enolates*, 2008.

Experimental section

5.1. EXPERIMENTAL DETAILS.

5.1.1. General Considerations.

All manipulations were conducted using Schlenk techniques in conjunction to an inert atmosphere glove box (argon type UN-45, from Air Liquid Company, with quantities of O₂ y H₂O ≤ 3ppm). Solvents were collected from drying system MBRAUN Solvent Purification System (MB-SPS) or distilled with the appropriate desiccant (Na for toluene, Na-K amalgam for hexane and Na-Benzophenone for THF).

5.1.2. Instrumental Techniques.

A. Nuclear magnetic resonance (NMR).

NMR spectra were recorded at 400.13 (¹H), 100.62 (¹³C), 40.50 (¹⁵N) and MHz on a Bruker AV400. Chemical shifts (δ) are given in ppm using C₆D₆ CDCl₃, DMSO-*d*₆, Tol-*d*₈ as solvents. ¹H and ¹³C resonances were measured relative to solvent peaks considering tetramethylsilane (TMS) δ = 0 ppm, meanwhile ¹⁵N were measured relative to external standard liquid NH₃. When necessary assignment of the resonances signals was done from HSQC-*ed*, HMBC, TOCSY and NOESY 1D and 2D experiments

○ Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY) experiments.

In Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy (DOSY) experiments, a series of pulsed field gradient (PFG) stimulated-echo experiments is performed and the results allow to generate a two dimensional spectrum where signals are dispersed depending on their diffusion coefficients. Since the diffusion coefficients (D) are related to the molecular size and shape of the molecules, a number of empirical methods for relating D to the molecular weight have been proposed based mainly in the dependence with the hydrodynamic radius of the molecule given by the Stokes-Einstein equation $D = kT/(6\pi\eta r_H)$, where k is the Boltzman constant, T is the temperature, η is the viscosity, and r_H is the hydrodynamic radius.¹ For small organometallic molecules Prof. Williard described a methodology that has been successfully

used by several groups.²⁻⁵ In this approach, from the experimental data a calibration curve with at least three internal references to one NMR sample is generated, and the MW of the problem molecule (analyte) is calculated by interpolation.^{6,7} However, recently Prof. Dietmar Stalke has reported a new methodology that overcomes the need of internal references by using external references to estimate the MW of the new species.^{8,9}

Using this second method, we have estimated the MW of the new species in solution. In all our samples PhN (204 g mol⁻¹), TPhN (432 g mol⁻¹) or T⁺TMS (321 g mol⁻¹) were used as reference molecule. All samples were prepared in C₆D₆ by adding the reference molecule and the analyte (each 15mM,) in an equimolar ratio. NMR experiments were carried out on a Bruker AV400 spectrometer equipped with a probe PABBO BB-1H/D Z-GRD. The diffusion time was $\Delta = 0.1$ s. The duration of the magnetic eld pulse gradients $\delta/2$ was adjusted for each molecule in a range of 1000–1600 ms. The delay for gradient recovery was 0.2 ms and the eddy current delay 5 ms. For each DOSY-NMR experiment, a series of 16 spectra on 32 K data points were collected. The pulse gradients (g) were incremented from 2 to 98% of the maximum gradient strength in a linear ramp with a total experiment time of 45 min. After Fourier transformation and baseline correction, the diffusion dimension was processed with the Topspin 2.0 software. Diffusion coefficients were calculated by Gaussian fits with the T1/T2 software of Topspin.

Following the method described by Stalke, the values obtained for the diffusion coefficients were normalized in relation to the external reference using the equation (1)

$$\log D_{x,\text{norm}} = \log D_{\text{ref,fix}} - \log D_{\text{ref}} + \log D_x \quad (1)$$

The MW values were calculated using equation (2), where K and α parameters were chosen depending on the compound geometry. The possible geometries are CS, DSE or ED (Figure 1).

$$MW_{det} = 10^{\left(\frac{\log D_{x,norm} - \log K}{a}\right)} \quad (2)$$

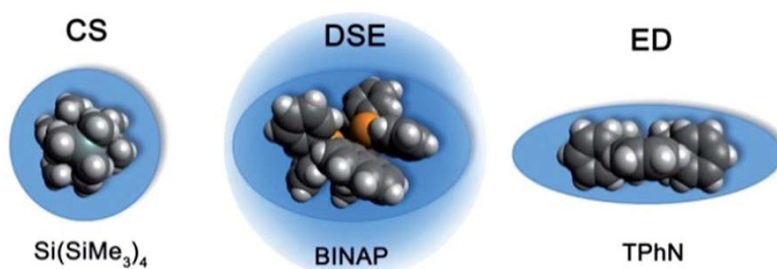


Figure 1. Example molecules that were classified in our calibration curves as CS, DSE and ED like molecules.¹⁰

B. Elemental analysis

Quantitative analysis of C, H and N were obtained on a Perkin-Elmer CHN 2400 or LECO CHNS-932 analysers in Alcalá University. For the air sensitive compounds the samples were prepared in cylindric capsules in the glovebox.

C. Mass Spectroscopy

Mass spectra were performed using MALDI-TOF techniques from a MASSTECH AP/MALDI PDF and Agilent 6210 TOF. The experiments were carried out in University of Alcalá (CAI). As matrix, a solution of 2,5-dihydroxybenzoic acid in THF (20 mg/mL) was used.

D. GPC

The determination of the molecular weights and their distribution was carried out using the GPC-MALS technique. To do this the equipment used was a Waters Alliance GPC2000 Chromatograph, with a refractive index detector, equipped with two Styragel HT6E columns and coupled to a multi-angle detector of light scattering Down Helleos of the commercial house Wyatt (wavelength of the laser 658 nm). The mobile phase

was tetrahydrofuran and the samples were measured at 25 ° C, with a flow of 1mL/min. The experiments were carried out by Dra. Paula Ortega in University of Alcalá (CAI).

E. DFT Calculations:

Computational calculations were carried out by Dr. Manuel Temprado in the University of Alcalá. Electronic structure calculations were carried out with the B3LYP density functional along with the 6-31G(d) basis set. Minimum energy and transition state structures were optimized by computing analytical energy gradients. The obtained stationary points were characterized by performing energy second derivatives, confirming them as minima or first order saddle points by the number of negative eigenvalues of the hessian matrix of the energy (zero and one negative eigenvalues respectively). To further refine the energies obtained from the B3LYP/6-31G(d) calculations and to describe solvation effects, single-point calculations in toluene solution using the IEF-PCM model on the previously optimized gas phase structures were performed using the larger 6-311+G(2d,p) basis set. In order to compare the reaction and activation energies obtained with the hybrid B3LYP functional, single point calculations with the pure BP86 and hybrid meta-GGA M06-2X functionals and the 6-311+G(2d,p) basis set in toluene solution on the B3LYP/6-31G(d) optimized structures were also performed. Computed electronic energies were corrected for zero-point energy, thermal energy, and entropic effects to obtain the corresponding thermodynamic properties H_0 and G_0 at 298.15 K. All calculations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs.

F. Single-Crystal X-ray:

Details of the X-ray experiment, data reduction, and final structure refinement calculations are summarized in Tables S-1-5. Suitable single crystals of (1*S*,4*R*)-HONL3, (1*R*,2*R*,5*R*)-**13**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**·**dmso**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**·**thf**, (1*S*,4*R*)-**16**, (1*S*,4*R*)-**18**, (1*S*,4*R*)-**19**, (1*S*,4*R*)-**21**·**C₆D₆**, (1*R*,4*S*)-**21**·**C₆D₆**, (1*S*,4*R*)-**21**·**0.5(C₇H₈·C₆D₆)**, **24**, **e** and **f** for the X-ray diffraction study were selected. Data collection was performed

at 200(2) K, with the crystals covered with perfluorinated ether oil. The crystals were mounted on a Bruker-Nonius Kappa CCD single crystal diffractometer equipped with a graphite-monochromated Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). Multiscan⁶ absorption correction procedures were applied to the data. The structures were solved, using the WINGX package,⁷ by direct methods (SHELXS-97) and refined using full-matrix least-squares against F^2 (SHELXL-14).⁸ Full-matrix least-squares refinements were carried out by minimizing $\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$ with the SHELXL-14 weighting scheme and stopped at shift/err < 0.001. The data collection and the structure solve were performed by the PhD student under the supervision of Dra. Marta E. González Mosquera in the University of Alcalá.

Table 1. Crystallographic Data for (1*S*,4*R*)-HONL3.

(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-HONL3	
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O
Formula weight	273.37
Color, shape	colorless/block
Crystal size (mm)	0.49 x 0.24 x 0.19
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	9.676(4)
<i>b</i> (Å)	6.0007(6)
<i>c</i> (Å)	26.991(9)
β (deg.)	93.96(5)
<i>V</i> (Å ³)	1563.5(9)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> (K)	200(2)
$\rho_{\text{calcd.}}$ (mg m ⁻³)	1.1610
<i>F</i> ₀₀₀	592
λ (Å)	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.226
θ Range (°)	3.03 to 25.31
Data collected (<i>h,k,l</i>)	±11, ±7, ±32
Reflns. collected	27884
Indep. Reflns./ <i>R</i> _{int}	5658 / 0.1424
Data/restraints/parameters	5658 / 1 / 378
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.0772 / 0.1651
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a	0.1384 / 0.1988
Flack parameter	2(3)
GOF	0.996
Max/min $\Delta\rho$ (e.Å ⁻³)	0.243 / -0.226

^a $R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma|F_o|$; $wR_2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $GOF = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(n - p)\}^{1/2}$.

**Table 2.** Crystallographic Data for of (1*R*,2*R*,5*R*)-**13**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**·**dmso**, (1*R*,2*R*,5*R*)-**14**·**thf**,

	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 13	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 14	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 14 · dmso	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 14 · thf
Empirical formula	C ₉₄ H ₁₀₀ K ₄ N ₈ O ₈	C ₂₈ H ₄₀ K ₂ N ₂ O ₂	C ₅₆ H ₁₀₀ K ₄ N ₄ O ₁₀ S ₆	C ₆₀ H ₉₄ K ₄ N ₄ O ₈
Formula weight	1626.22	514.82	1338.16	1155.79
Color, shape	colorless/block	colorless/block	colorless/block	colorless/block
Crystal size (mm)	0.35 x 0.34 x 0.34	0.43 x 0.26 x 0.13	0.18 x 0.14 x 0.20	0.50 x 0.49 x 0.40
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>C</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> (Å)	13.604(8)	25.784(3)	15.7749(15)	13.443(3)
<i>b</i> (Å)	25.677(10)	8.8412(8)	17.5740(18)	13.875(3)
<i>c</i> (Å)	27.152(7)	14.462(3)	26.769(3)	18.551(4)
β (deg.)	90	121.947(7)	90	107.239(16)
<i>V</i> (Å ³)	9484(7)	2797.4(7)	7421.2(13)	3304.8(12)
<i>Z</i>	4	4	4	2
<i>T</i> (K)	200	200	200	200
ρ _{calcd.} (mg m ⁻³)	1.139	1.222	1.198	1.161
<i>F</i> ₀₀₀	3440	1104	2864	1244
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.243	0.365	0.458	0.320
θ Range (°)	3.00 to 27.01	3.08 to 27.50	3.04 to 19.40	3.04 to 26.51
Data collected (h,k,l)	±17, ±30, ±34	±33, ±11, ±18	±13, ±15, ±25	±16, ±17, ±23
Reflns. collected	143705	11891	20796	62253
Indep. Reflns./ <i>R</i> _{int}	20685 / 0.1068	6325 / 0.0940	6203 / 0.1069	13316 / 0.1960
Data/restraints/parameters	20685 / 0 / 1027	6325 / 1 / 331	6203 / 0 / 721	13316 / 1 / 733
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)) ^a	0.0851 / 0.2127	0.0505 / 0.1084	0.0804 / 0.1876	0.0792 / 0.1728
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a	0.1468 / 0.2601	0.0947 / 0.1315	0.1105 / 0.2094	0.1447 / 0.2191
Flack parameter	0.02(5)	0.01(5)	0.08(12)	-0.06(6)
GOF	1.063	0.693	1.066	1.093
Max/min Δρ (e.Å ⁻³)	0.502 / -0.452	0.301 / -0.413	0.906 / 0.674	0.333 / 0.336

^a *R*₁ = Σ(|*F*_o| - |*F*_c|)/Σ|*F*_o|; *wR*₂ = {Σ[*w*(*F*_o² - *F*_c²)²]/Σ[*w*(*F*_o²)²]}^{1/2}; GOF = {Σ[*w*(*F*_o² - *F*_c²)²]/(n - p)}^{1/2}.

Table 3. Crystallographic Data for (1*S*,4*R*)-**16**.

	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 16	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 18	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 19
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₉ AlN ₂ O	C ₄₀ H ₆₀ N ₆ O ₁₁ Zn ₂	C ₁₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OZn
Formula weight	328.42	931.68	409.64
Color, shape	colorless/block	colorless/block	colorless/block
Crystal size (mm)	0.46 x 0.42 x 0.41	0.28 x 0.21 x 0.11	0.47 x 0.30 x 0.24
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	10.2207(16)	11.0048(10)	11.7893(8)
b (Å)	16.791(6)	12.6502(5)	12.5591(5)
c (Å)	12.851(4)	17.2627(15)	12.7332(8)
β (deg.)	109.225(12)	102.740(10)	90
V (Å ³)	2082.5(10)	2344.0(3)	1885.32(19)
Z	4	2	4
T(K)	200	200	200
ρ _{calcd.} (mg m ⁻³)	1.048	1.320	1.443
F ₀₀₀	712	980	848
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.103	1.083	1.592
θ Range (°)	3.10 to 27.52	3.166 to 27.504	3.200 to 27.497
Data collected (h,k,l)	±13, ±21, ±16	±14, ±16, ±22	±15, ±16, ±16
Reflns. collected	40947	50540	33219
Indep. Reflns./Rint	9395 / 0.1142	10203 / 0.0734	4334 / 0.0862
Data/restraints/param	9395 / 1 / 440	10203 / 1 / 543	4334 / 0 / 216
R ₁ /wR ₂ (I > 2σ(I)) ^a	0.0531, / 0.1235	0.0432, / 0.1018	0.0382, / 0.0761
R ₁ /wR ₂ (all data) ^a	0.0807, / 0.1459	0.0596, / 0.1134	0.0521, / 0.0820
Flack parameter	0.11(16)	-0.007(5)	-0.003(8)
GOF	1.117	1.033	1.131
Max/min Δρ (e.Å ⁻³)	0.452 / -0.335	0.610 / -0.513	0.434 / -0.358

^a R₁ = Σ(|F_o| - |F_c|)/Σ|F_o|; wR₂ = {Σ[w(F_o² - F_c²)²]/Σ[w(F_o²)²]}^{1/2}; GOF = {Σ[w(F_o² - F_c²)²]/(n - p)}^{1/2}.

**Table 4.** Crystallographic Data for (1*S*,4*R*)-**21**·C₆D₆, (1*R*,4*S*)-**21**·C₆D₆, (1*S*,4*R*)-**21**·0.5(C₇H₈·C₆D₆) and **24**

	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 21 ·C ₆ D ₆	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 21 ·C ₆ D ₆	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 21 ·0.5 (C ₇ H ₈ ·C ₆ D ₆)	24
Empirical formula	C ₅₂ H ₇₇ Al ₂ K ₂ N ₄ O ₂ · C ₆ D ₆	C ₅₂ H ₇₇ Al ₂ K ₂ N ₄ O ₂ · C ₆ D ₆	C ₅₀ H ₆₀ Al ₂ D ₁₂ K ₂ N ₄ O ₂ ·0.5 C ₇ H ₈ C ₆ D ₆	C ₂₈ H ₂₆ AlKO·C ₆ D ₆
Formula weight	1006.48	1006.48	993.48	528.71
Color, shape	colorless/block	colorless/block	colorless/block	colorless/block
Crystal size (mm)	0.46x0.41x0.32	0.38x0.27x0.15	0.48x0.45x0.42	0.32x0.23x0.11
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	11.9997(17)	32.214(11)	31.579(5)	9.3304(19)
<i>b</i> (Å)	32.297(9)	11.964(8)	11.8642(11)	22.004(7)
<i>c</i> (Å)	15.606(7)	15.575(14)	15.4746(14)	14.487(4)
β (deg.)	90	90	90	92.699(19)
<i>V</i> (Å ³)	6048(3)	6003(7)	5797.8(12)	2971.0(14)
<i>Z</i>	4	4	4	4
<i>T</i> (K)	200	200	200	200
ρ _{calcd.} (mg m ⁻³)	1.105	1.114	1.138	1.182
<i>F</i> ₀₀₀	2156	2156	2104	1104
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	0.226	0.228	0.235	0.232
θ Range (°)	3.114 to 23.520	3.049 to 19.997	3.099 to 26.899	3.114 to 24.998
Data collected (<i>h,k,l</i>)	±13, ±36, ±17	±30, ±11, ±14	±40, ±15, ±19	±11, ±26, ±17
Reflns. collected	55741	92427	66701	19633
Indep. Reflns./ <i>R</i> _{int}	8910 / 0.1287	5580 / 0.1692	12414 / 0.0669	5217 / 0.1341
Data/restraints/param	8910 / 0 / 567	5580 / 3 / 549	12414 / 0 / 624	5217 / 0 / 350
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)) ^a	0.0790 / 0.2060	0.0998 / 0.2245	0.0584 / 0.1398	0.0720 / 0.1425
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a	0.1028 / 0.2251	0.1572 / 0.2563	0.0820 / 0.1540	0.1551 / 0.1648
Flack parameter	-0.03(4)	-0.02(5)	0.00(2)	
GOF	1.011	1.014	1.045	1.026
Max/min Δρ (e.Å ⁻³)	0.318 / -0.289	0.323 / -0.281	0.298 / -0.249	0.247 / -0.170

^a *R*₁ = Σ(|*F*_o| - |*F*_c|)/Σ|*F*_o|; *wR*₂ = {Σ[*w*(*F*_o² - *F*_c²)²]/Σ[*w*(*F*_o²)²]}^{1/2}; GOF = {Σ[*w*(*F*_o² - *F*_c²)²]/(n - p)}^{1/2}.

Table 5. Crystallographic Data for (1*S*,4*R*)-HONL3.

	e	f
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₁ BrO	C ₈₀ H ₈₀ O ₄
Formula weight	227.10	1105.44
Color, shape	Red/prism	Red/block
Crystal size (mm)	0.45 x 0.39 x 0.18	0.30 x 0.26 x 0.24
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	6.499(3)	19.417(7)
<i>b</i> (Å)	10.043(4)	17.1511(18)
<i>c</i> (Å)	14.889(10)	19.144(3)
β (deg.)	94.49(4)	105.380(18)
<i>V</i> (Å ³)	968.8(9)	6147(3)
<i>Z</i>	4	4
<i>T</i> (K)	200	200
$\rho_{\text{calcd.}}$ (mg m ⁻³)	1.557	1.194
<i>F</i> ₀₀₀	456	2368
λ (Å)	0.71073	0.71073
μ (mm ⁻¹)	4.193	0.072
θ Range (°)	3.413 to 27.615	3.222 to 27.415
Data collected (<i>h,k,l</i>)	$\pm 8, \pm 13, \pm 19$	$\pm 25, \pm 20, \pm 22$
Reflns. collected	16032	67507
Indep. Reflns./ <i>R</i> _{int}	2236 / 0.1668	13769 / 0.1229
Data/restraints/param	2236 / 0 / 110	13769 / 0 / 752
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)) ^a	0.0796 / 0.1722	0.1622 / 0.3829
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (all data) ^a	0.1095 / 0.1889	0.2340 / 0.4341
Flack parameter		
GOF	1.179	1.068
Max/min $\Delta\rho$ (e.Å ⁻³)	0.798 / -0.775	2.227 / -0.698

^a $R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|)/\Sigma|F_o|$; $wR_2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$; $GOF = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/(n - p)\}^{1/2}$.

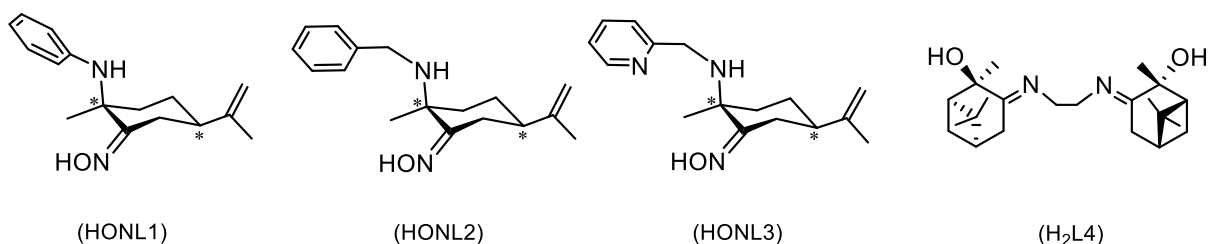


5.2. REAGENTS.

Reagent	Source	Mw (g/mol) or concentration.	Assay (%)	Density (g/mL)
ⁿ Buthyllithium	Aldrich	1.6 M in hexane		
Lithium bis(trimethylsilyl)amide	Aldrich	167.33	97	
Trimethylaluminum	Aldrich	2M in toluene		
<i>rac</i> and L-lactide	Aldrich	144,12	>99	
2-Picolylamine	Aldrich	108,14	99	1,049
(-)- α -pinene	Aldrich	132,23	99	0,859
Permanganate potassium	Aldrich	158,03	99	
Ethylene diamine	Aldrich	60,10	99	0,897
Triethyl amine	Aldrich	101,19	>99	0,726
R-(+)-limonene	Aldrich	136,11	97	
S-(-)-limonene	Aldrich	136,11	97	
Isopentyl nitrite	Aldrich	115,15	96	0,872
Zinc chloride	Aldrich	136,28	99	
Zinc acetate dihydrate	Aldrich	219,51	98	
Benzyl potassium	^{11,12}	130		
Benzyl sodium	¹²	114		
Tetramethylsilane	Aldrich	88.22	>99	
Tetrakis(trimethylsilyl)silane	Aldrich	320.84	>99	
1-Phenylnaphthalene	Aldrich	204.27	96	1.085
1,2,3,4-Tetraphenylnaphthalene	Aldrich	432.55	97	
4'-Methylpropiophenone	Aldrich	148.21	98	0.998
1-Phenyl-2-butanone	Aldrich	148.21	98	0.90
4-Methyl-1-phenyl-2-pentanone	Aldrich	176.25	>95	0.949

5.3. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

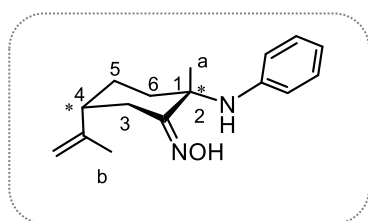
5.3.1. Synthesis of ligand precursors HONL1, HONL2, HONL3, H₂L4.



General protocol: To a mixture of *S*-limonene or *R*-limonene 6.0 g (44 mmol) and isopentylnitrite 6 mL (44 mmol), 9 mL of HCl (37%, 92.5 mmol) was added dropwise for 90 min at -5 °C. The solid was filtered and washed with cold methanol. Yield: 68% (6 g, 14.96 mmol). To a suspension of this solid in 10 mL of ethanol 4 equiv. (except 2-picolylamine that need only 2.5 equiv..) of the correspondent amine (aniline for HONL1, benzylamine for HONL2 and 2-picolylamine for HONL3) was added at 70 °C. When the mixture was dissolved, 15 mL of HCl was added dropwise at -5 °C to it. The solid formed was filtered and washed with ethanol and diethyl ether. To a suspension of this solid in 15 ml of diethyl ether 4mL of triethylamine were added. The mixture was stirred for 12 h, and then filtered. The solvent removed under vacuum and a yellow oil was obtained. This oil was precipitated and washed with hexane.^{13,14}

Characterization of (1*S*,4*R*) and (1*R*,4*S*)-HONL1.

Yield: 5.57 g, 21.61 mmol, 49 %.



Both enantiomers were prepared and show the same NMR spectra as expected.

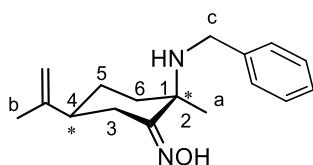
¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 9.17 (s, 1H, OH), 7.09 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.76 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.72 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.70 (s, 2H, =CH₂), 3.60 (m, 1H, -CH₂³), 3.10 (s, 1H, NH), 2.08, (m, 1H, -CH₂³), 2.05 (m, 1H, -CH⁴), 1.56 (m, 1H, -CH₂⁵), 1.55 (s, 3H, CH₃-C=), 1.53 (s, 3H, CH₃-C¹), 1.38 (m, 1H, CH₂⁶), 1.37 (m, 1H, -CH₂⁵), 1.29 (m, 1H, CH₂⁶).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 164.6 (-C²) 148.2 (-C=CH₂), 146.8 (C_{ipso}), 129.5, 118.8, 115.5, (-C₆H₅), 109.8 (CH₂=), 56.9(C¹), 45.9 (CH⁴), 43.1 (CH₂⁶), 26.6 (CH₂⁵), 26.3 (CH₂³), 23.2 (CH₃-C¹), 20.6 (CH₃-C=).

E.A. (%) (1*R*-4*S*)-HONL1: C₁₆H₂₂N₂O (258.17): *calcd*: C = 74.38, N = 10.84, H = 8.58. *found*: C = 74.56, N = 10.84, H = 8.13. **(1*S*-4*R*)-HONL1:** C₁₆H₂₂N₂O (258.17): *calcd*: C = 74.38, N = 10.84, H = 8.58. *found*: C = 75.19, N = 10.91, H = 8.31.

Characterization of (1*S*,4*R*)-HONL2.

Yield: 7.44g, 27.35 mmol, 62 %.



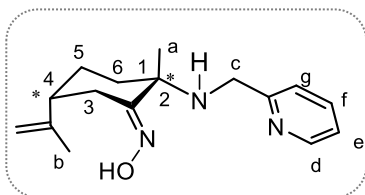
¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 10.54 (s, 1H, OH), 7.30 (m, 4H, *o,m*-C₆H₅-H), 7.18 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.74 and 4.71 (2m, 1H each, =CH₂), 3.57 and 3.29 (2m, 1H each, -CH₂^c), 3.12 (m, 1H, -CH₂³), 2.01 (m, 1H, -CH⁴), 1.92 (m, 3H, -CH₂⁵ and (1H)-CH₂⁶) 1.71 (s, 3H, CH₃-C=), 1.46 (m, 2H, -CH₂³ and CH₂⁶) 1.20 (s, 3H, CH₃-C¹).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 160.6 (-C²) 149.3 (-C=CH₂), 142.4 (C_{ipso}), 128.5, 128.3, 126.8, (-C₆H₅), 109.7 (CH₂=), 56.7(C¹), 46.3 (CH⁴), 45.1 (CH₂⁶), 26.1 (CH₂⁵), 25.3 (CH₂³), 23.8 (CH₃-C¹), 20.9 (CH₃-C=).

E.A. (%) (1*R*-4*S*)-HONL2: C₁₇H₂₄N₂O (272.39): *calcd*: C = 74.96, N = 10.28, H = 8.88. *found*: C = 74.89, N = 10.28, H = 8.26.

Characterization of (1*S*,4*R*) and (1*R*,4*S*)-HONL3.

Yield: 5.54 g, 20.30 mmol, 46 %.



¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 10.68 (s, 1H, OH), 8.38 (m, 1H, C₆H₄-H^d), 6.96 (m, 2H, C₆H₅-H), 6.55 (m, 1H, C₆H₅-H), 4.85 and 4.77 (2m, 1H each, =CH₂), 4.00 (m, 1H, -CH₂^c), 3.75 (m, 2H, -CH₂^c and NH), 2.23, (m, 1H, -CH₂³), 2.05-1.45 (terpene ring) 1.66 (s, CH₃-C=), 1.52 (s, CH₃-C¹).

¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 10.7 (s, 1H, OH), 8.5 (m, 1H, -C₆H₄-H^d), 7.71 (m, 1H, -C₆H₄-H^e), 7.46 (m, 1H, -C₆H₄-H^g), 7.20 (m, 1H, -C₆H₄-H^f), 4.78 and 4.75 (2m, 1H each, =CH₂), 3.80 and 3.54 (2m, 1H each, -CH₂^c), 3.25 (m, 1H, -CH₂³), 2.50 (m, 1H, -CH⁴), 1.98-1.92 (m, 3H, -CH₂⁵ and (1H)-CH₂⁶) 1.74 (s, 3H, CH₃-C=), 1.52 (m, 2H, -CH₂³ and CH₂⁶) 1.27 (s, 3H, CH₃-C¹).

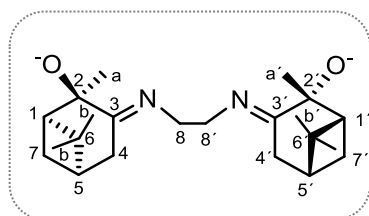
¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 161.3 (-C²) 160.7 (-C₆H₄-C^d) 148.7 (-C=CH₂), 148.7 (C_{ipso}), 135.97 (-C₆H₄-C^f) 122.6, 121.5 (-C₆H₄-C^{e,g}), 109.28 (CH₂=), 56.6 (C¹), 48.3 (CH₂^c), 45.11 (CH⁴), 40.56 (CH₂⁶), 26.2 (CH₂⁵), 25.6 (CH₂³), 23.8 (CH₃-C¹), 20.6 (CH₃-C=).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 161.34(-C²) 160.31 (-C₆H₄-C^d) 149.3 (-C=CH₂), 149.0 (C_{ipso}), 136.8 (-C₆H₄-C^f) 128.5, 122.3 (-C₆H₄-C^{e,g}), 109.6 (CH₂=), 56.6 (C¹), 48.0 (CH₂^c), 45.0 (CH⁴), 40.4 (CH₂⁶), 26.2 (CH₂⁵), 25.3 (CH₂³), 23.8 (CH₃-C¹), 20.8 (CH₃-C=).

E.A. (%) (1*R*,4*S*)-HONL3: C₁₆H₂₃N₃O (273.38): *calcd.*: C = 70.30, N = 15.37, H = 8.48. *found*: C = 70.13, N = 15.21, H = 8.09. **(1*S*,4*R*)-HONL3:** C₁₆H₂₃N₃O (273.38): *calcd.*: C = 70.30, N = 15.37, H = 8.48. *found*: C = 70.21, N = 15.21, H = 8.02.

Characterization of (1*R*,2*R*,5*R*)-H₂L4.

To a solution of α -pinene (20 g, 146.80 mmol) in acetone/H₂O (90:10) 39.44g of KMnO₄ (249.60 mmol, 1.7 equiv.) was added for 6 h at 0 °C. After, the mixture was filtered in plaque with celite and activated charcoal. The filtrate was purified by extraction with Et₂O/NaHSO₃ resulting a ketol derivative (6.07 g, 36.10 mmol, 25%), wick was reacted at 90 °C with ethylenediamine (2.41 mL, 36.10 mmol) in the presence of 0.6 equiv. of trifluoroborate in toluene. The reaction was carried out in the presence of molecular sieves in order to remove the water formed from the reaction medium. The compound H₂L4 was purified by crystallization from EtOH after addition of H₂O. Yield: 2.94 g, 8.20 mmol, 11 %.



The ¹H-NMR in CDCl₃ agrees with the one reported.¹⁵

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 3.59 (m, 2H, =NCH₂), 3.23 (s, 1H, -OH), 2.41-1.77 (3m, 6H, terpene ring), 1.66, 1.14 and 0.72 (s, 3H each, 3 Me).

¹³C NMR (100.6 MHz, 298 K, C₆D₆): δ = 177.2 (-C=N), 77.1 (C²), 52.4 (CH₂N), 51.6 (C¹), 39.5 (C⁵), 39.1 (C⁶), 34.4 (C⁴), 29.5 (CH₃^a), 29.4 (C⁷), 28.1, 23.5 (CH₃^b). **¹⁵N NMR** (40.56 MHz, 298 K, C₆D₆): δ = 312 (C=N).

5.3.2. General protocols for the synthesis of the homometallic compounds.

Lithium compounds:

General protocol A: To a solution of 0.25 g of the correspond ligand precursor in 10 mL of THF, a solution of 1 equiv. of Li^nBu in 10 mL of THF was added, in a cold bath of dry ice/isopropanol, and the mixture was stirred for 30 min. The solvent removed under vacuum.

General protocol B: The ligand and $\text{Li}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ (1:1) were stirred in toluene at room temperature for 1 h. The mixture was filtered and the solvent removed under vacuum.

Sodium compounds:

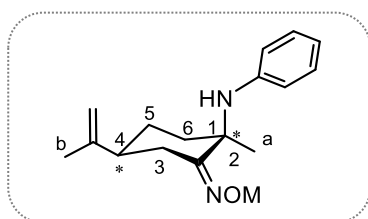
General protocol C: A schlenk was charged with 0.25 g of ligand and 1 equiv. of NaBn. To the solids 20 mL of toluene was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (cold bath of dry ice/isopropanol), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was filtered twice and the solvent removed under vacuum.

Potassium compounds:

General protocol D: A schlenk was charged with 0.25 g of ligand and 1 equiv. of KBn. To the solids 20 mL of toluene was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (cold bath of dry ice/isopropanol), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was filtered twice and the solvent removed under vacuum.

Chapter 1

Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL1.



(1*S*,4*R*)-[Li(ONL1)]_x (1):

Following protocol A: 0.25 g (0.97 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL1**, 0.6 mL of LiⁿBu (0.97mmol 1.6 M in hexane) and 20 mL of THF were employed. A yellow pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **1**. Yield: 0.23 g, 0.85 mmol, 88 %.

Following protocol B: 0.25 g (0.97 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL1**, 0.162 g of Li[N(SiMe₃)₂] (0.97mmol 167.33 g/mol) and 20 mL of toluene were employed. A yellow pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **1**. Yield: 0.19 g, 0.72 mmol, 75 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 6.90 (t, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.76 (d, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.74 (t, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.67 (br, 2H, =CH₂), 3.75 (m, NH/D), 3.46 (m, CH₂/D₂³), 1.96 (m, 1H, CH₂⁶), 1.89 (m, 2H, CH⁴ and CH₂³), 1.69 (s, 3H, CH₃^b), 1.51 (m, 2H, CH⁵), 1.44 (m, 1H, CH₂⁶), 1.36 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ (not observed -C²) 148.7 (-C=CH₂), 128.7(C_{ipso}), 115.0, 114.4 (-C₆H₅), 108.8 (CH₂=), 56.4 (C¹), 45.3 (CH⁴), 42.8 (CH₂⁶), 26.9 (CH₂⁵), 25.0 (CH₂³), 23.6 (CH₃-C¹), 21.3 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₁₆H₂₁ON₂Li (264.3): *calcd*: C = 72.71, N = 10.60, H = 8.01. *found*: C = 69.6, N = 10.07, H = 7.8.

(1*S*,4*R*)-[Na(ONL1)]_x (2).

Following protocol C: 0.30 g (1.18mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL1**, 0.135 g (1.18 mmol) of NaBn and 20 mL of toluene were employed. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **2**. Yield: 0.30 g, 1.08 mmol, 93 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 6.89 (t, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.78 (d, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.37 (t, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.63 (br, 2H, =CH₂), 3.69 (m, 1H, CH₂³), 1.92 (m, 1H, CH₂⁶), 1.86 (m, 1H, CH⁴), 1.69 (s, 3H, CH₃^b), 1.47 (m, 1H, CH₂³), 1.42 (m, 2H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.37 (m, 3H, CH₃^a) 1.28 (m, 1H, CH₂⁵).

^{13}C -NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO- d_6): δ 150.7 ($-\text{C}^2$) 149.0 ($-\text{C}=\text{CH}_2$), 129.4 (C_{ipso}), 128.7, 115.0, 114.4 ($-\text{C}_6\text{H}_5$), 108.5 ($\text{CH}_2=$), 56.6 (C^1), 45.0 (CH^4), 42.8 (CH_2^6), 27.2 (CH_2^5), 25.2 (CH_2^3), 24.0 ($\text{CH}_3\text{-C}^1$), 21.4 ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{}$).

A.E. (%) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_2\text{Na}\cdot 1/3 \text{ tol}$ (311.0): *calcd.* C = 70.80, N = 9.01, H = 7.67. *found.* C = 70.87, N = 9.38, H = 7.62.

(1*S*,4*R*)-[K(ONL1)]_x and (1*R*,4*S*)-[K(ONL1)]_x (3).

Following protocol D: 0.30 g (1.15 mmol) of (1*S*,4*R*) or (1*R*,4*S*)-**HONL1**, 0.15 g (1.15 mmol) of KBn and 20 mL of toluene were employed. A yellow pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **3**. Yield: 0.31 g, 1.05 mmol, 90 %.

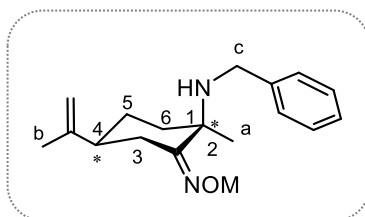
^1H -RMN (400.13 MHz, 298 K, C_6D_6): δ 7.13 (m, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 6.76 (m, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 6.71 (m, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 4.91 (br, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.82 (br, 1H, $=\text{CH}_2$), 3.70 (m, 1H, -CH_2^3), 3.37 (s, 1H, NH), 2.24 (m, 1H, -CH^4), 1.99 (m, 1H, -CH_2^3), 1.72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{}$), 1.62 (m, 1H, CH_2^5), 1.59 (m, 2H, CH_2^6), 1.51 (m, 1H, CH_2^5), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^1$).

^1H -RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO- d_6): δ 7.08 (t, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 7.01 (d, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 6.56 (t, 1H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$), 4.85 (br, 2H, $=\text{CH}_2$), 3.88 (m, 1H, CH_2^3), 2.03 (m, 1H, CH^4), 1.88 (s, 3H, CH_3^b), 1.69 (m, 1H, CH^4), 1.67 (m, 2H, CH_2^5 and CH_2^6), 1.60 (m, 3H, CH_3^a) 1.37 (m, 1H, CH_2^5).

^{13}C -NMR (100.62 MHz, 298 K, C_6D_6): δ 157.4 ($-\text{C}^2$) 149.5 ($-\text{C}=\text{CH}_2$), 147.7 (C_{ipso}), 129.1, 118.4, 116.0, ($-\text{C}_6\text{H}_5$), 109.5 ($\text{CH}_2=$), 57.3 (C^1), 45.5 (CH^4), 42.2 (CH_2^6), 27.1 (CH_2^3), 25.5 (CH_2^5), 24.9 ($\text{CH}_3\text{-C}^1$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-C}=\text{}$).

A.E. (%) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_2\text{K}\cdot 1/4 \text{ C}_7\text{H}_8$ (296.13): *calcd.* C = 66.73, N = 8.77, H = 7.26. *found.* C = 66.63, N = 9.10, H = 7.62.

Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL2.



(1*S*,4*R*)-[Li(ONL2)]_x (4).

Following protocol B: 0.31 g (1.14 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL2**, 0.190 g of Li[N(SiMe₃)₂] (1.14 mmol 167.33 g/mol) and 20 mL of toluene were employed. A yellow pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound 4. Yield: 0.30 g, 1.07 mmol, 94%.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 7.29 (t, 2H, *m*-C₆H₅-H), 7.26 (d, 2H, *o*-C₆H₅-H), 7.18 (t, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.76 (br, 2H, =CH₂), 3.55 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.54 (m, CH₂³), 3.34 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 1.85 (m, 1H, CH₂⁶), 1.85 (m, 1H, CH⁴), 1.70 (s, 3H, CH₃^b), 1.56-1.40 (m, 6H, CH₂³CH₂⁵, CH₂⁶), 1.23 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 150.0 (-C²) 142.8(-C=CH₂), 129.4(C_{ipso}), 128.7, 126.7 (-C₆H₅), 109.2 (CH₂=), 56.5 (C¹), 46.3 (-CH₂-C₆H₅), 44.9 (CH⁴), 40.7 (CH₂⁶), 26.4 (CH₂⁵), 25.1 (CH₂³), 24.1 (CH₃-C¹), 21.0 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₁₇H₂₃ON₂Li (278.32): *calcd.*: C = 77.81, N = 7.56, H = 8.43. *found.*: C = 78.13 N = 7.15 H = 7.97

(1*S*,4*R*)-[Na(ONL2)]_x (5).

Following protocol C: 0.30 g (1.10mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL2**, 0.12 g (1.10 mmol) of NaBn and 20 mL of toluene were added. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound 5. Yield: 0.30 g, 1.01 mmol, 92 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 7.29 -7.15 (m, 5H, C₆H₅-H), 4.70 and 4.65 (2m, 1H each, =CH₂), 3.57 (m, 1H, CH₂³), 3.51 and 3.33 (2m, 1H each, CH₂^c),

1.85-1.75 (m, 3H, CH⁴, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.70 (s, 3H, CH₃^b), 1.59 (m, 1H, CH₂³), 1.41 (m, 2H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.22 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 150.3 (-C²) 143.0 (-C=CH₂), 129.4 (C_{ipso}), 128.7-125.8 (-C₆H₅), 108.9 (CH₂=), 56.5 (C¹), 46.4 (-CH₂-C₆H₅), 46.4 (CH⁴), 45.1 (CH₂⁶), 26.5 (CH₂⁵), 24.9 (CH₂³), 24.5 (CH₃-C¹), 21.1 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₁₇H₂₃ON₂Na (294.37): *calcd.* C = 69.36, N = 9.52, H = 7.88. *found.* C = 67.72, N = 9.24, H = 7.37.

(1*S*,4*R*)-[K(ONL2)]_x (6).

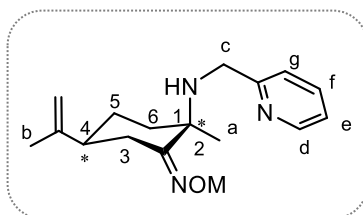
Following protocol D: 0.30 g (1.10mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL2**, 0.143 g (1.10 mmol) of KBn and 20 mL of toluene were employed. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **6**. Yield: 0.31 g, 0.99 mmol, 90 %

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 7.28 (m, 4H, *o*, *m*-C₆H₅-H), 7.14 (t, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.67-4.62 (br, 2H, =CH₂), 3.67 (m, 1H, CH₂³), 3.5 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.33 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 1.83-1.81 (m, 2H, CH₂⁶ and CH⁴), 1.69 (s, 3H, CH₃^b), 1.36 (m, 3H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.21 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 150.9 (-C²) 143.4 (-C=CH₂), 129.4 (C_{ipso}), 128.5-126.5 (-C₆H₅), 108.5 (CH₂=), 56.7 (C¹), 46.5 (-CH₂-C₆H₅), 45.1 (CH⁴), 41.2 (CH₂⁶), 26.9 (CH₂⁵), 24.9 (CH₂³), 24.6 (CH₃-C¹), 21.3 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₁₇H₂₃ON₂K (310.14): *calcd.* C = 65.76, N = 9.02, H = 7.47. *found.* C = 65.22, N = 9.26, H = 7.27.

Group 1 homometallic compounds. Ligand -ONL3.



(1*S*,4*R*)-[Li(ONL3)]_x (7).

Following protocol A: 0.25 g (0.91 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.57 mL of LiⁿBu (0.91 mmol 1.6 M in hexane) and 20 mL of THF were employed. A brown pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **6**. Yield: 0.22 g, 0.79 mmol, 88%.

Following protocol B: 0.25 g (0.91 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.153 g of Li[N(SiMe₃)₂] (0.91 mmol 167.33 g/mol) and 20 mL of toluene were employed. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **6**. Yield: 0.19 g, 0.68 mmol, 74 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (d, 1H, C₆H₄N-*H*^d), 7.68 (t, 1H, C₆H₄N-*H*^e), 7.37 (t, 1H, C₆H₄N-*H*^f), 7.16 (d, 1H, C₆H₄N-*H*^g), 4.65-4.62 (br, 2H, =CH₂), 3.64 (m, 1H, CH₂³), 3.62 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.48 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 2.01 (t, 1H, CH⁴), 1.77-1.41 (m, 5H, CH₂³, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.66 (s, 3H, CH₃^b), 1.22 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 161.9 (C_{ipso}), not observed (-C²) 150.3 (-C=CH₂), 148.9 (-C₆H₄N^d), 136.7-121.9 (-C₆H₄N), 108.9 (CH₂=), 56.6 (C¹), 48.3 (-CH₂-C₆H₅), 44.9 (CH⁴), 41.2 (CH₂⁶), 26.7 (CH₂⁵), 24.6 (CH₂³), 24.6 (CH₃-C¹), 21.3 (CH₃-C=).

A.E. (%) protocol A C₁₆H₂₂ON₃Li·thf (351.42): *calcd.* C = 68.36, N = 11.96, H = 8.61. *found:* C = 67.03, N = 13.19, H = 7.57. **Protocol B** C₁₆H₂₂ON₃Li (279.19): *calcd.* C = 68.80, N = 15.04, H = 7.94. *found:* C = 68.39, N = 14.74, H = 7.22.

(1*S*,4*R*)-[Na(ONL3)]_x (8).

Following the protocol C: 0.25 g (0.91 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.10 g (0.91 mmol) of NaBn and 20 mL of toluene were employed. A yellow pale solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **8**. Yield: 0.24 g, 0.84 mmol, 92 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 8.41 (d, 1H, ^dC₆H₅-*H*), 7.66 (t, 1H, ^eC₆H₅-*H*), 7.37 (t, 1H, ^gC₆H₅-*H*), 7.15 (d, 1H, ^fC₆H₅-*H*), 4.65-4.60 (br, 2H, =CH₂), 3.65 (m, 1H, CH₂³), 3.64 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.46 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 1.70 (m, 3H, CH₂³, CH⁴ and CH₂⁶), 1.66 (s, 3H, CH₃^b), 1.40 (m, 3H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.18 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 162.3 (C_{ipso}), not observed (-C²) 150.7 (-C=CH₂), 148.9 (^dC₆H₅), 136.6 (^gC₆H₅), 122.4 (^eC₆H₅), 121.8 (^fC₆H₅), 108.6 (CH₂=), 56.4 (C¹), 48.1 (-CH₂-C₆H₄N), 44.9 (CH⁴), 41.0 (CH₂⁶), 26.8 (CH₂⁵), 24.8 (CH₃-C¹), 24.1 (CH₂³), 21.2 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₁₆H₂₂ON₃Na (295.17): *calcd.* C = 65.06, N = 14.23, H = 7.51. *found.* C = 65.37, N = 13.55, H = 7.08.

(1*S*,4*R*)-[K(ONL3)]_x and (1*R*,4*S*)-[K(ONL3)]_x (9).

Following the protocol D: 0.30 g (1.10 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.143 g (1.10 mmol) of KBn and 20 mL of toluene were employed. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **9**. Yield: 0.30 g, 0.97 mmol, 88 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (d, 1H, C₆H₅-*H*^d), 7.66 (td, 1H, C₆H₅-*H*^e), 7.38 (d, 1H, C₆H₅-*H*^g), 7.15 (m, 1H, C₆H₅-*H*^f), 4.65, 4.60 (br, 1H each, =CH₂), 3.64 (m, 1H, CH₂³), 3.64 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.48 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 1.74 (m, 3H, CH₂³, CH⁴ and CH₂⁶), 1.67 (s, 3H, CH₃^b), 1.40 (m, 3H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.17 (m, 3H, CH₃^a).

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 8.46 (d, 1H, C₆H₅-H^d), 7.19 (t, 1H, C₆H₅-H^e), 7.07 (d, 1H, C₆H₅-H^g), 6.64 (t, 1H, C₆H₅-H^f), 4.88, 4.78 (br, 1H each, =CH₂), 3.91 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.79 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.72 (m, 1H, CH₂³), 1.92 (m, 3H, CH₂³, CH⁴ and CH₂⁶), 1.71 (s, 3H, CH₃^b), 1.58 (m, 3H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.48 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 162.2 (C_{ipso}), 149.7 (-C²), 149.1 (-C=CH₂), 148.9 (C₆H₅^d), 135.8 (C₆H₅^g), 122.4 (C₆H₅^e), 121.4 (C₆H₅^f), 109.4 (CH₂=), 57.1 (C¹), 48.7 (-CH₂-C₆H₅), 45.0 (CH⁴), 40.4 (CH₂⁶), 26.9 (CH₂⁵), 25.8 (CH₂³), 25.0 (CH₃-C=), (21.2 CH₃-C¹).

A.E. (%) C₁₆H₂₂ON₃K (311.47): *calcd.* C = 61.70, N = 13.49, H = 7.12. *found.* C = 61.32, N = 13.84, H = 6.54.

Group 1 homometallic compounds. Crown ligands.

(1*S*,4*R*)- [K(18-crown-6)(ONL1)]_x (10):

A schlenck was charged with 0.350 g of (1*S*,4*R*)-**HONL1**, 0.358 g of 18-Crown-6 and 0.176 g of KBn. To the solids 20 mL of toluene were employed at -78 °C (cold bath of dry ice/isopropanol), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was filtered twice and the solvent removed under vacuum. A brown solid was isolated. Yield: 0.61g, 1.09 mmol, 85%.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 7.16 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.99 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.79 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 4.96 (br, 1H, =CH₂), 4.83 (br, 1H, =CH₂), 4.20 (m, 1H, -CH₂³), 3.63 (s, 1H, NH), 3.32 (s, 24H, 18-crown-6), 2.34, (m, 1H, -CH⁴), 2.16 (m, 1H, -CH₂³), 1.89 (m, 1H, CH₂⁵), 1.80 (s, 3H, CH₃-C=), 1.76 (s, 3H, CH₃-C¹). 1.73 (m, 1H, CH₂⁵), 1.61 (m, 2H, CH₂⁶).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 155.4 (-C²) 150.3 (-C=CH₂), 148.4(C_{ipso}), 129.1, 116.7, 115.4, (-C₆H₅), 108.7 (CH₂=), 70.1 (18-crown-6), 57.3 (C¹), 45.1 (CH⁴), 43.0 (CH₂⁶), 27.2 (CH₂³), 25.6 (CH₂⁵), 24.3 (CH₃-C¹), 21.2 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₂₈H₄₄O₇N₂K (559.77): *calcd.* C = 60.08, N = 5.00, H = 7.92. *found.* C = 61.05, N = 7.05, H = 8.07.

(1*S*,4*R*)-[K(18-crown-6)(ONL3)]_x and (1*R*,4*S*)-[K(18-crown-6)(ONL3)]_x (11):

A schlenck was charged with 0.358 g (1.309 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.346 g (1.309 mmol) of 18-Crown-6 and 0.170 g (1.309 mmol) of KBn, 20 mL of toluene were employed at -78 °C (cold bath of dry ice/isopropanol), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was filtered twice and the solvent removed under vacuum. A brown oil was isolated. Yield: 0.42 g, 0.73 mmol, 76 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 8.56 (d, 1H, ^dC₆H₅-H), 7.49 (d, 1H, ^gC₆H₅-H), 7.16 (t, 1H, ^eC₆H₅-H), 6.77 (t, 1H, ^fC₆H₅-H), 5.09, 4.95 (br, 1H each, =CH₂), 4.38 (m, 1H, CH₂³), 4.21 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 4.11 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.48 (s, 24H, 18-crown-6), 2.36-1.74 (CH₂³, CH⁴, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.96 (s, 3H, CH₃^b), 1.73 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 162.7 (C_{ipso}), 154.9 (-C²), 150.6 (-C=CH₂), 148.7 (^dC₆H₅), 135.6 (^fC₆H₅), 122.2 (^eC₆H₅), 121.0 (^gC₆H₅), 108.3 (CH₂=), 56.7 (C¹), 48.7 (-CH₂-C₆H₅), 45.1 (CH⁴), 41.3 (CH₂⁶), 27.0 (CH₂⁵), 25.8 (CH₂³), 24.8 (CH₃-C¹), 21.1 (CH₃-C=).

A.E. (%) C₂₈H₄₄O₇N₂K (575.79): *calcd.* C = 58.41, N = 7.30, H = 8.05. *found.* C = 59.16, N = 7.67, H = 7.80.

(1*S*,4*R*)-[K(cryp-222)(ONL3)]_x (12):

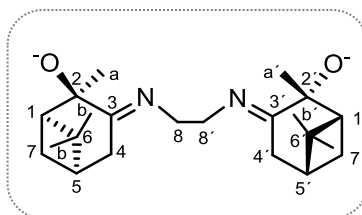
In the same way as compounds **10** and **11**, a schlenck was charged with 0.036 g (0.133 mmol) of (1*S*,4*R*)-**HONL3**, 0.050 g (0.133 mmol) of cryptand-222 and 0.017 g (0.133 mmol) of KBn, 5 mL of toluene were employed at -78 °C (cold bath of dry ice/isopropanol), and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. The mixture was filtered twice and the solvent removed under vacuum. A brown oil was isolated. Yield: 0.074 g, 0.11 mmol, 82 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 8.54 (d, 1H, ^dC₆H₅-H), 7.38 (d, 1H, ^gC₆H₅-H), 7.16 (t, 1H, ^eC₆H₅-H), 6.79 (t, 1H, ^fC₆H₅-H), 5.03, 4.92 (br, 1H each, =CH₂), 4.68 (m, 1H, CH₂³), 4.20 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 4.10 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 3.65, 3.51 and 2.53 (3m,

36H, cryptand), 2.36-1.74 (CH₂³, CH⁴, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.96 (s, 3H, CH₃^b 1.73 (m, 3H, CH₃^a).

A.E. (%) C₃₄H₅₈O₇N₅K (687.40): *calcd.* C = 59.36, N = 10.18, H = 8.50. *found.* C = 59.63, N = 11.73, H = 8.35.

Group 1 homometallic compounds. Ligand -HL4 or L4.



(1*R*,2*R*,5*R*)-[K(HL4)]_x (13).

To a suspension of 0.08 g (2.09 mmol) of KH in 15mL of toluene, a solution of 0.25 g (0.69 mmol) of (1*R*,2*R*,5*R*)-H₂L4 in 15 mL of toluene was added, the mixture was stirred for 2h at 50 °C. The mixture was filtered and the solvent removed under vacuum, compound **13** was obtained as a white solid. Yield: 0.196 g, 0.49 mmol, 71 %.

Colorless crystals of compound **13** were obtained from a solution of 20 mg in C₆D₆ (0.5 mL), after 2 days. Yield: 11 mg, 0.027 mmol 55%.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 3.66, 3.52 (m, 1H each, =NCH₂), 3.08 (m, 1H, =NCH₂), 2.84 (m, 1H, CH), 2.63 (m, 1H, CH), 2.44 (m, 4H, CH₂⁴), 2.32 (d, 4H, CH₂⁷), 2.29 (m, 2H, 2CH), 1.85 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.88 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 183.0, 181.6 (C³), 78.3, 76.5 (C²), 52.8, 51.9 (=NCH₂), 35.0, 28.57 (2CH₂), 28.7, 27.5, 23.0 (6CH₃).

(1*R*,2*R*,5*R*)-[K₂L4]_x (14).

A solution of K[N(SiMe₃)₂] (0.320 g, 1.607 mmol) and (1*R*,2*R*,5*R*)-L₂H4 (250 mg, 0.693 mmol) in toluene (20 mL) was stirred at room temperature for 2h. The solvent was then

removed under vacuum to give a brown solid. Crystals were grown by slow evaporation at room temperature of saturated benzene-*d*₆ brown solution in the presence of poliaromatics compounds (TPhN and PhN). Yield: 0.19 g, 0.45 mmol, 65 %.

Synthesis of [K₂(L4)(dmsO)₂]₂: (14·dmsO).

A NMR tube was charged with 30 mg of compound **14** and dissolved in 500 μL of DMSO-*d*₆ crystals of (**14**·dmsO) appear after one day at room temperature. Yield: 22.5 g, 0.05 mmol, 75 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 3.52, 3.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H each, =NCH₂), 2.11 (br. 1H, CDH⁴), 1.88 (m, 1H each, CH₂⁷), 1.82 (m, 1H, CH₂⁵), 1.65 (m, 1H each, CH₂⁷), 1.48 (m, 1H, CH₂¹), 1.19, 0.70 (2s, 3H each, CH₃^b), 1.04 (s, 3H, CH₃^a).

¹³C-RMN (100.6 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 185.0 (C³), not observed (C⁶), 78.0 (C²), 56.3 (C¹), 50.9 (=NCH₂), 39.1 (C⁵), 33.6 (C⁴), 29.0 (C⁷), 32.3 (CH₃^a), 28.5 and 23.6 (2 CH₃^b).

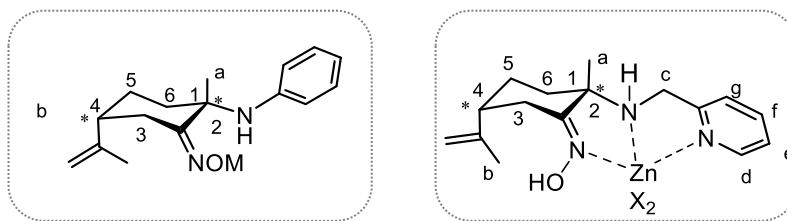
Synthesis of [K₂L4(thf)₂]₂ (14·thf).

A solution of K[N(SiMe₃)₂] (320 mg, 1.607 mmol) and (1R,2R,5R)-H₂L4 (250 mg, 0.693 mmol) was stirred in toluene (20 mL) at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under vacuum to 10 mL and 1 mL of THF was employed. The solution was conserved at -25 °C and crystals of (**2**·thf) appear after a week. Yield: 0.26 g, 0.45 mmol, 65 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 3.48, 3.13 (m, 1H each, =NCH₂), 2.44-1.94 (m, 6H, terpene ring), 1.74, 1.26 and 0.73 (s, 3H each, 3 Me).

¹³C NMR (100.6 MHz, 298 K, C₆D₆): δ = 178.8(-C=N), 77.2 (C²), 53.5 (CH₂N), 39.5 (C⁵), 39.1 (C⁶), 35.3 (C⁴), 29.6 (CH₃^a), 29.4 (C⁷), 28.2, 23.6 (CH₃^b) ppm. **¹⁵N NMR** (40.56 MHz, 298 K, C₆D₆): δ = 312 (C=N) ppm.

5.3.3. Aluminium and zinc homometallic compounds.



(1S,4R)-[AlMe₂(ONL1)] ((1S,4R)-15)

To a solution of 0.30 g (1.16 mmol) of (1S,4R)-**HONL**₁ in 20 mL of toluene, 0.58 mL of AlMe₃ (2M in toluene, 1.16 mmol) were added in a cold bath of dry ice/isopropanol. The solution was stirred for 2 h. The mixture was filtered and the solvent removed under vacuum. A white solid was isolated, which was washed with hexane and characterized as compound **15**. Yield: 0.19 g, 0.616 mmol 53 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 7.03 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.78 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.76 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 5.02 (br, 1H, =CH₂), 4.82 (br, 1H, =CH₂), 3.32 (s, 1H, NH), 2.24, (m, 1H, -CH⁴), 2.20-1.13 (m, 6H, terpene ring), 1.33 (s, 3H, CH₃-C=), 1.13 (br, 3H, CH₃-C¹), -0.21 (s, 6H, AlMe₂-H).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 157.2 (-C²) 148.5 (-C=CH₂), 147.6 (C_{ipso}), 129.1, 118.4, 116.0, (-C₆H₅), 109.2 (CH₂=), 57.3 (C¹), 45.5 (CH⁴), 42.2 (CH₂⁶), 27.1 (CH₂³), 25.5 (CH₂⁵), 24.9(CH₃-C¹), 20.9 (CH₃-C=), -9.57 (AlMe₂-C).

(1S,4R)-[Zn(OCOCH₃)₂(ONL3)] ((1S,4R)-18)

A mixture of 0.35 g (1.28 mmol) of HONL3 and 0.37 g of Zn(OCOCH₃)·2H₂O (219.51 g/mol, 1.28 mmol) in 30 mL of EtOH was stirred for 2h. The mixture was filtered and crystals appeared after slow evaporation of the solvent. Yield: 0.57 g, 1.25 mmol, 97 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, CDCl₃): δ 8.95, 8.76 (m, 1H each, ^dC₆H₄N-H), 7.86 (m, 2H, ^gC₆H₄N-H), 7.41, (m, 2H, ^eC₆H₄N-H), 7.29 (m, 2H, ^fC₆H₄N-H), 5.34 (br, 1H, NH),

4.91, 4.80, 4.67 (3m, 4H, =CH₂), 4.20, 4.12, 3.74 (3m, 4H, CH₂^e), 3.66 (m, 1H, CH₂³), 2.60 (s, 2H, CH⁴), 2.03 (s, 12H, OCOCH₃), 2.03 (m, 8H, aliphatic ring) 1.73, 1.69, 1.56 and 1.06 (4s, 3H each, -CH₃).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, CDCl₃): δ 179.6 (OCOCH₃), 163.1, 162.9 (C_{ipso}), 157.5, 155.8 (-C=CH₂), 149.2, 148.8 (^dC₆H₅), 146.1, 144.5 (-C²), 140.1-122.3 (-C₆H₄N), 112.8, 112.3 (CH₂=), 58.0, 57.6 (C¹), 46.7, 43.3 (-CH₂-C₆H₅), 39.4, 39.3 (CH⁴), 34.4, (CH₂⁶), 30.5 (CH₂⁵), 26.8, 26.3 (CH₂³), 24.3 (OCOCH₃), 26.5, 22.8, 22.3 (CH₃).

(1*S*,4*R*)-[ZnCl₂(ONL3)] ((1*S*,4*R*)-19)

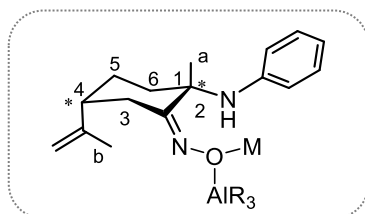
A suspension of 0.35 g (1.28 mmol) of HONL3 and 0.37 g of ZnCl₂ (136.28 g/mol, 1.28 mmol) of ZnCl₂ in 30 mL of EtOH was stirred for 24h. The mixture was filtered and a white solid was precipitated from the liquid by adding toluene. The solid was dissolved in EtOH and crystals appeared after slow evaporation of the solvent. Yield: 0.48 g, 1.19 mmol, 93 %.

¹H-RMN (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 10.56 (-OH), 8.56 (d, 1H, C₆H₅-H^d), 7.99 (t, 1H, C₆H₅-H^e), 7.55 (m, 2H, C₆H₅-H^{f,g}), 4.79, 4.64 (br, 1H each, =CH₂), 3.90, 3.73 (m, 1H, -CH₂-C₆H₅), 2.93, 2.67 (m, 1H, CH₂³), 2.38 (m, 1H, CH⁴), 1.84 (m, 4H, CH₂⁵ and CH₂⁶), 1.75 (s, 3H, CH₃^b), 1.45 (m, 3H, CH₃^a).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ not observed (C_{ipso}), not observed (-C²), not observed (-C=CH₂), not observed (^dC₆H₅), 140.0-125.3 (C₆H₅), 110.9 (CH₂=), not observed (C¹), 45.6 (-CH₂-C₆H₅), 40.9 (CH⁴), 26.6 (CH₂⁶), 25.4 (CH₂³), 23.9 (CH₂⁵), 23.4 (CH₃-C¹), 21.7 (CH₃-C=).

Chapter 2

5.3.4. Heterometallic compounds.

**(1*S*,4*R*)-[AlMe₃Na{(1*S*,4*R*)-ONL1}]₂ ((1*S*,4*R*)-20)**

To a solution of 0.300 g (1.10 mmol) of (1*S*,4*R*)-**NaONL1** in 20 mL of toluene, 0.55 mL of AlMe₃ (2M in toluene, 1.10 mmol) were added in a cold bath of dry ice/isopropanol. The solution was stirred for 30 min. Compound (1*S*,4*R*)-**20**, precipitated into the solution as a white solid, which was filtered and dried under vacuum. Yield: 0.22 g, 0.62 mmol, 53%

¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 6.68 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.78 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.40 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 5.15 (s, 1H, -NH), 4.65 (br, 2H, =CH₂), 3.39 (m, 1H, -CH₂³), 1.95 (m, 1H, -CH⁶), 1.88 (m, 1H, -CH₂⁴), 1.86 (m, 1H, -CH₂⁵), 1.68 (s, 3H, CH₃-C=), 1.50 (m, 1H, CH₂⁵), 1.42 (m, 1H, -CH⁶), 1.39 (m, 1H, -CH³), 1.32 (s, 3H, CH₃-C¹), -1.19 (s, 9H, Al-CH₃).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, DMSO-*d*₆): δ 157.2 (-C²), 150.0 (C_{ipso}), 148.6 (-C=CH₂), 128.7, 115.4, 114.4 (-C₆H₅), 109.0 (CH₂=), 56.1(C¹), 45.1 (CH⁴), 42.5 (CH₂⁶), 27.0 (CH₂⁵), 24.7 (CH₂³), 23.4 (CH₃-C¹), 21.0 (CH₃-C=), -4.6 (Al-(CH₃)₃).

E.A. (%) C₁₉H₃₀AlNaN₂O·1/2tol (398.50): *calcd.*: C = 67.82, N = 7.03, H = 8.60. *found.*: C = 68.63, N = 6.36, H = 7.25.

(1*S*,4*R*) [KAlMe₃(ONL1)]₂ and (1*R*,4*S*)-[KAlMe₃(ONL1)]₂ (21).

To a solution of 0.34 g (1.15 mmol) of (1*S*,4*R*)-**KONL1** or (1*R*,4*S*)-**KONL1** in 20 mL of toluene, 0.58 mL of AlMe₃ (2M in toluene, 1.15 mmol) were added in a cold bath of dry ice/isopropanol. The solution was stirred for 30 min, filtered and stored at -5 °C. After 12 h colorless crystals of compound (1*S*,4*R*)-**21** were formed. Yield: 0.417 g, 0.56 mmol, 97 %.

¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 7.31 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.83 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 6.81 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 4.90 (br, 1H, =CH₂), 4.80 (br, 1H, =CH₂), 3.32 (m, 1H, -CH₂³), 3.15 (s, 1H, -NH), 2.26 (m, 1H, -CH⁴), 2.23 (m, 1H, -CH₂³), 1.69 (s, 3H, CH₃-C=), 1.67 (m, 1H, CH₂⁵), 1.57 (m, 2H, CH₂⁶), 1.51 (m, 1H, CH₂⁵), 1.38 (s, 3H, CH₃-C¹), -0.67 (s, 9H, Al-CH₃).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 169.2 (-C²) 148.7 (-C=CH₂), 146.6 (C_{ipso}), 129.4, 118.8, 115.9, (-C₆H₅), 109.8 (CH₂=), 57.1 (C¹), 45.7 (CH⁴), 42.6 (CH₂⁶), 26.7 (CH₂³), 26.5 (CH₂⁵), 23.7 (CH₃-C¹), 20.3 (CH₃-C=), -6.6 (Al-CH₃).

E.A. (%) C₃₈H₆₀Al₂K₂N₄O₂·1tol (829,22): *calcd*: C = 65.18, N = 6.76, H = 8.27. *found*: C = 65.37, N = 6.55, H = 8.19.

(1*S*,4*R*)-[AlPh₃K(ONL1)]_x ((1*S*,4*R*)-22).

To a solution of 0.34 g (1.15 mmol) of (1*S*,4*R*)-**KONL1** in 20 mL of toluene, 1.16 mL of AlPh₃ (1M in Bu₂O, 1.15 mmol) were added in a cold bath of dry ice/isopropanol. The solution was stirred for 30 min and stored to -21 °C. After one month colorless crystals of compound **1b** were observed. Yield: 82% (0.517 g, 0.471 mmol).

¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 8.07 (m, 6H, *o*-AlC₆H₅-H), 7.30 (m, 6H, *m*-AlC₆H₅-H), 7.22 (m, 3H, *p*-AlC₆H₅-H), 6.95 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.63 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 6.48 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 5.09 (br, 1H, =CH₂), 4.92 (br, 1H, =CH₂), 3.03 (s, 1H, -NH), 2.98 (m, 1H, -CH₂³), 2.91 (m, 1H, -CH₂³), 1.91 (m, 1H, CH⁴), 1.77 (m, 1H, CH₂⁶), 1.66 (s, 3H, CH₃-C=), 1.60 (m, 1H, CH₂⁵), 1.40 (m, 1H, CH₂⁵), 1.21 (m, 1H, CH₂⁶), 1.19 (s, 3H, CH₃-C¹).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 163.8(-C²), 155.0(C_{ipso}-AlC₆H₅) 148.2(C_{ipso}-C₆H₅), 146.0 (-C=CH₂), 138.6 (*o*-AlC₆H₅), 129.5 (*m*-C₆H₅), 127.5 (*m*-AlC₆H₅), 127.3 (*p*-AlC₆H₅), 119.6 (*o*-C₆H₅), 117.7 (*p*-C₆H₅), 110.8 (CH₂=), 58.2 (C¹), 42.6 (CH⁴), 37.16 (CH₂⁶), 26.3 (CH₃-C¹), 26.0 (CH₂³), 25.6 (CH₂⁵), 21.6 (CH₃-C=).

E.A. (%) C₆₇H₇₁Al₂K₂N₄O₂ (1108.46): *calcd.*: C = 73.61, N = 5.05, H = 6.54. *found.*: C = 72.71, N = 5.30, H = 6.72

[KAlMe₃(ONL1)(ket)KAlMe₂(ONL1){OCHMe(*p*-Me-C₆H₄)}] (23).

To a Schlenk containing 0.25 g of crystals of compound **21** (0.85 mmol) in toluene, 250 μ L of *p*-methylpropiophenone (1.70 mmol) were added, and the mixture was stirred for 13 h at 80 °C. The solvent was then removed under vacuum to give a yellow oil which was characterized as **23**. Yield: 0.39 g, 0.38 mmol, 90 %

¹H-NMR (400.13 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 7.73 (m, 1H, *o*-C₆H₄-H) 7.25 (m, 2H, *m*-C₆H₅-H), 6.89 (m, 1H, *m*-C₆H₄-H) 6.83 (m, 2H, *o*-C₆H₅-H), 6.78 (m, 1H, *p*-C₆H₅-H), 5.26 (m, 0.5H, HC=CO-), 4.88 (br, 1H, =CH₂), 4.76 (br, 1H, =CH₂), 3.42 (m, 1H, -CH₂³), 3.25 (s, 1H, -NH), 2.31 (m, 1H, -CH₂³), 2.31 (m, 1H, CH⁴), 2.00 (s, 1.5H, *p*-CH₃-C₆H₄-), 1.98 (s, 1.5H, CH₃-CH=CO-), 1.72 (m, 1H, CH₂⁵), 1.71 (m, 2H, CH₂⁶), 1.65 (s, 3H, CH₃-C=), 1.53 (s, 3H, CH₃-C¹), 1.51 (m, 1H, CH₂⁵), -0.49 (br, 7.5H, Al(CH₃)_{2.5}).

¹³C-NMR (100.62 MHz, 298 K, C₆D₆): δ 201.2 (-C=O), 169.6 (-C²) 153.4 (C-OAl(CH₃)₂) 148.9 (-C=CH₂), 146.9 (-NH-C_{ipso}), 143.46 (-C_{ipso}-C-OAl), 140.0 (-C_{ipso}-C=O), 137.9 (Me-C_{ipso}-enolate), 129.3 (*m*-C₆H₄), 129.3 (*m*-C₆H₅), 125.7 (*o*-C₆H₄), 116.4 (*o*-C₆H₅), 116.3 (*p*-C₆H₅), 110.2 (CH₂=), 98.0 (HC=CO-), 57.8 (C¹), 45.9 (CH⁴), 42.36 (CH₂⁶), 27.0 (CH₂⁵), 26.8 (CH₂³), 24.2 (CH₃-C¹), 21.4 (*p*-CH₃), 20.4 (CH₃-C=), 12.5 (CH₃-enolate), -8.4 (Al(CH₃)₃) -8.7 (Al(CH₃)₂).

E.A. (%) C₄₇H₆₈Al₂K₂N₄O₃ (868.42): *calcd.*: C = 64.94, N = 6.45, H = 7.89. *found.*: C = 65.05, N = 6.31, H = 7.35

[KAlPh₃{OCHMe(*p*-MePh)}] (24).

To a NMR tube containing 0.02g of compound **22** (0.036 mmol) in *tol-d*₈, 10.70 μ L of *p*-methylpropiophenone (0.072 mmol) were added, and the mixture was heated for 13 h at 80 °C. The solution was stored at RT. After one day, colorless crystals of compound **3** were observed. Yield: 0.017 g, 0.038 mmol, 89 %.

The insolubility and high instability of the compound **24** did not allow its correct characterization by NMR and AE.

[NaAlMe₃(ONL1)(ket)KAlMe₂(O NL1){OCHMe(*p*-Me-C₆H₄)}] (25).

To a Schlenk containing 0.25 g of crystals of compound **20** (0.89 mmol) in toluene, 265 μ L of *p*-methylpropiophenone (1.70 mmol) were added, and the mixture was stirred for 13 h at 80 °C. Compound **25** was isolated as yellow oil. Yield: 0.42 g, 0.42 mmol, 97 %.

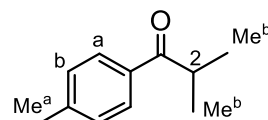
The insolubility and the highly air and moisture sensitivity its correct characterization by NMR and AE.

5.3.5. Synthesis of substituted ketones (a-f).

General procedure for α -substitution: to a solution of aluminum enolate **23**, **24** or **25** an equimolar amount of the corresponding reagent RX (X = Br, I) was added and the mixture was heated and stirred at 90-100 °C for 5-180 min (depending on the RX). The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by chromatography using a hexane-dichloromethane mixture as eluent. The resulting solution was evaporated to obtain the pure final products as oils (except e and f which were isolated as crystals).

When MeI (90 °C for 5 min) was used as electrophile, the product isolated was 2-methyl-1-(4-methylphenyl)-1-propanone (a)

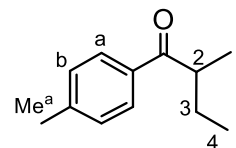
¹H NMR (400.13 MHz, 298 K, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, *o*-C₆H₄-H), 7.27 (d, 2H, *m*-C₆H₄-H), 3.39 (sex, 1H,



$^{\alpha}\text{CH}$), 2.42 (s, 3H, $p\text{-CH}_3$), 1.83 (sep, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.49 (sep, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.19 (d, 3H, $^{\beta}\text{CH}_3$), 0.92 (s, 3H, $^{\gamma}\text{CH}_3$).

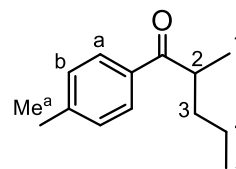
When EtI (100 °C for 60 min) was used as electrophile, the product isolated was 2-ethyl-1-(4-methylphenyl)-1-propanone (b).

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, 298 K, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.27 (d, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 3.39 (sex, 1H, $^{\alpha}\text{CH}$), 2.42 (s, 3H, $p\text{-CH}_3$), 1.83 (m, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.49 (m, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.19 (d, 3H, $^{\beta}\text{CH}_3$), 0.92 (s, 3H, $^{\gamma}\text{CH}_3$).



When PrI (100 °C for 180 min) was used as electrophile, the product isolated was 2-propyl-1-(4-methylphenyl)-1-propanone (c).

$^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, 298 K, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (d, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 7.27 (d, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-H}$), 3.47 (sex, 1H, $^{\alpha}\text{CH}$), 2.42 (s, 3H, $p\text{-CH}_3$), 1.77 (m, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.43 (m, 1H, $^{\beta}\text{CH}_2$), 1.34 (m, 2H, $^{\gamma}\text{CH}_2$), 1.19 (d, 3H, $^{\beta}\text{CH}_3$), 0.90 (s, 3H, $^{\delta}\text{CH}_3$).



$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, 298 K, CDCl_3): δ (ppm): 204.4 (C=O), 143.7 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-C=O}$), 134.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{-CH}_3$), 129.4 ($o\text{-C}_6\text{H}_4$), 128.5 ($m\text{-C}_6\text{H}_4$), 40.3 (^2CH), 36.1 ($^3\text{CH}_2$), 21.7 ($^{\alpha}\text{CH}_3$), 20.7 ($^4\text{CH}_2$), 17.4 ($^1\text{CH}_3$), 14.33 ($^5\text{CH}_3$).

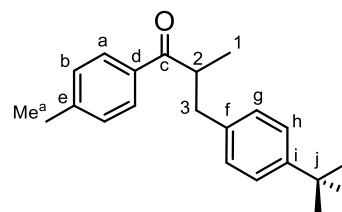
When $^t\text{BuBnBr}$ (100 °C for 180 min) was used as electrophile, the product isolated was 2- t Butylbenzyl-1-(4-methylphenyl)-1-propanone (d).

^1H NMR (400.13 MHz, 298 K, CDCl_3) δ (ppm):

7.85 (d, 2H, *o*-Me- C_6H_4 -H), 7.27, 7.14, (m, 4H, ^tBu - C_6H_4 -H), 7.12, (d, 2H, *m*-Me- C_6H_4 -H), 3.71 (sex, 1H, $^\alpha\text{CH}$), 3.12 and 2.66 (dd, 1H each, $^\beta\text{CH}_2$), 2.41, (s, 3H, *p*-CH₃), 1.30 (s, 9H, ^tBu), 1.20 (s, 3H, $^\delta\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (100 MHz, 298 K, CDCl_3): δ (ppm):

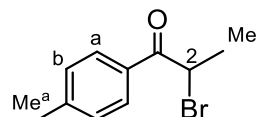
203.7 ($\text{C}=\text{O}$), 148.9 ($\text{C}_{\text{ipso}}-\text{C}=\text{O}$), 143.7 ($^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4$) 137.1 ($^t\text{Bu}-\text{C}_{\text{ipso}}^i$), 134.4 ($\text{C}_{\text{ipso}}-\text{CH}_3$), 129.4 (*o*- C_6H_4), 128.8 ($^t\text{Bu}-\text{C}_{\text{ipso}}^f$), 128.6 (*m*- C_6H_4), 125.4 (*m*- $^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4$), 112.9 (*o*- $^t\text{Bu}-\text{C}_6\text{H}_4$), 42.7 (^2CH), 39.0 ($^3\text{CH}_2$), 31.5 (^tBu), 21.8 ($^a\text{CH}_3$), 17.6 ($^1\text{CH}_3$).



When $\text{C}_6\text{F}_5\text{Br}$ (90 °C for 90 min) was used as electrophile, the products (e) and (f) were isolated.

○ **2-bromo-1-(4-methylphenyl)-1propanone (e).**

^1H NMR (400.13 MHz, 298 K, CDCl_3) δ (ppm): 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, *o*- C_6H_4 -H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, *m*- C_6H_4 -H), 5.29 (q, $J = 6.60$ Hz, 1H, $^\alpha\text{CH}$), 2.44 (s, 3H, *p*-CH₃), 1. (d, $J = 6.60$ Hz, 3H, $^\beta\text{CH}_3$).



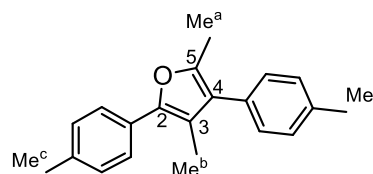
○ **2,4-di-(4-methylphenyl)-3,5-dimethylfurane (f).**

^1H NMR (400.13 MHz, 298 K, CDCl_3) δ (ppm):

7.55 (d, 2H, *o*- $^2\text{C}_6\text{H}_4$ -H), 7.23 (m, 6H, *m*- $^2\text{C}_6\text{H}_4$ -H and $^4\text{C}_6\text{H}_4$ -H), 2.42 (s, 3H, *p*-CH₃- $^2\text{C}_6\text{H}_4$), 2.39 (s, 3H, *p*-CH₃- $^4\text{C}_6\text{H}_4$), 2.36 (s, 3H, $^3\text{CH}_3$) 2.19 (s, 3H, $^5\text{CH}_3$).

^{13}C -RMN (100 MHz, 298 K, CDCl_3): δ (ppm):

146.9 (C^2), 146.7 (C^5), 136.2 ($\text{Me}^c-\text{C}_{\text{ipso}}^4$), 136.0

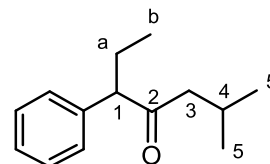


(Me^d-C_{ipso}⁴), 130.6 (Me^C-C_{ipso}¹), 129.2 (Me^d-C_{ipso}¹), 129.5, 129.2, 129.1, 125.3 (*m*-C₆H₄ and *o*-C₆H₄), 124.5 (C⁴), 115.7 (C³), 21.4 (Me^C), 21.4 (Me^d), 12.4 (Me^a), 10.7 (Me^b).

5.3.6. Synthesis of 4-methyl-1,1-ethylphenyl-2-pentanone (g).

To a Schlenk containing 0.08g of crystals of compound **21** (0.11 mmol) in toluene, 40.3 μ L of 4-methyl-1-phenyl-2-pentanone (0.217 mmol) was added, and the mixture was stirred for 6 h at 65 °C. After that, an excess of EtI was added. The mixture was heated and stirred for 12h at 110 °C. The solvent was then removed under vacuum and the residue was purified by chromatography using a hexane-dichloromethane mixture as eluent.

¹H NMR (400.13 MHz, 298 K, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 2H, C₆H₅-H), 7.20 (m, 2H, C₆H₅-H), 3.50 (m, 1H, CH-CO), 2.23 (m, 2H, ³CH₂), 2.08 (m, 2H, ^aCH₂ and ⁴CH), 1.71 (m, 1H, ^aCH₂), 0.85 (m, 3H, ⁵CH₃), 0.83 (m, 3H, ^bCH₃), 0.75 (m, 3H, ⁵CH₃).



5.4. POLYMERIZATION PROCEDURE.

Preparation of the solutions and all the polymerization experiments were carried out under inert atmosphere in the glovebox or in the vacuum line, while the treatment and purification of the polymers have been performed in air. The solvent used was toluene or THF.

The purification of the monomer was carried out by recrystallization in toluene and sublimation at 100 °C, after that, the pure lactide was stored in the glovebox.

A typical polymerization experiment was performed as following: In the glovebox a Schlenk was charged with 50 μmol of the initiator and 1 mL of solvent, when was required, benzyl alcohol was added in the desired stoichiometric amount. Another Schlenk flask, was charged with the corresponding amount of monomer and 4 mL of solvent. In the vacuum line both Schlenk flasks were immersed in a bath at the desired temperature and after 30 min the solution with the initiator was added over the lactide solution with a syringe to form a suspension. When the reaction mixture was completely dissolved, a small amount was removed with a syringe to determinate the conversion by $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 . When the conversion reached the value seek for (normally 100 %), the polymerization was stopped by adding hexane, which caused the precipitation of the polymer. Finally, the product purified by recrystallization in a mixture $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$. The polymer was filtered and dried under vacuum to constant weight.

5.5. REFERENCES

1. Zuccaccia, D.; Sabatini, S.; Bellachioma, G.; Cardaci, G.; Clot, E.; Macchioni, A. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5465.
2. Muñoz, M. T.; Urbaneja, C.; Temprado, M.; Mosquera, M. E.; Cuenca, T. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 11757.
3. Armstrong, D. R.; García-Álvarez, P.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E.; Parkinson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185.
4. Baillie, S. E.; Clegg, W.; García-Álvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 388.
5. Baillie, S. E.; Clegg, W.; García-Álvarez, P.; Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Russo, L. *Organometallics* **2012**, *31*, 5131.
6. Li, D.; Keresztes, I.; Hopson, R.; Williard, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 270.
7. Li, D.; Kagan, G.; Hopson, R.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5627.
8. Neufeld, R.; John, M.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6994.
9. Neufeld, R.; Stalke, D. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3354.
10. Armstrong, D. R.; Crosbie, E.; Hevia, E.; Mulvey, R. E.; Ramsay, D. L.; Robertson, S. D. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3031.
11. Lochmann, L.; Lim, D. *J. Org. Chem.* **1971**, *28*, 153.
12. Lochmann, L.; Pospisil, J.; Lim, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 257.
13. Brecknell, D.; Carman, R.; Singaram, B.; Verghese, J. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 195.
14. Tkachev, A.; Rukavishnikov, A.; Chibiryayev, A.; Denisov, A. Y.; Gatilov, Y. V.; Bagryanskaya, I. Y. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1077.
15. Dvornikova, I.; Frolova, L.; Churakov, A.; Kuchin, A. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 1323.

Anexo

Selección de espectros



(1*S*,4*R*) y (1*R*,4*S*)-HONL1.

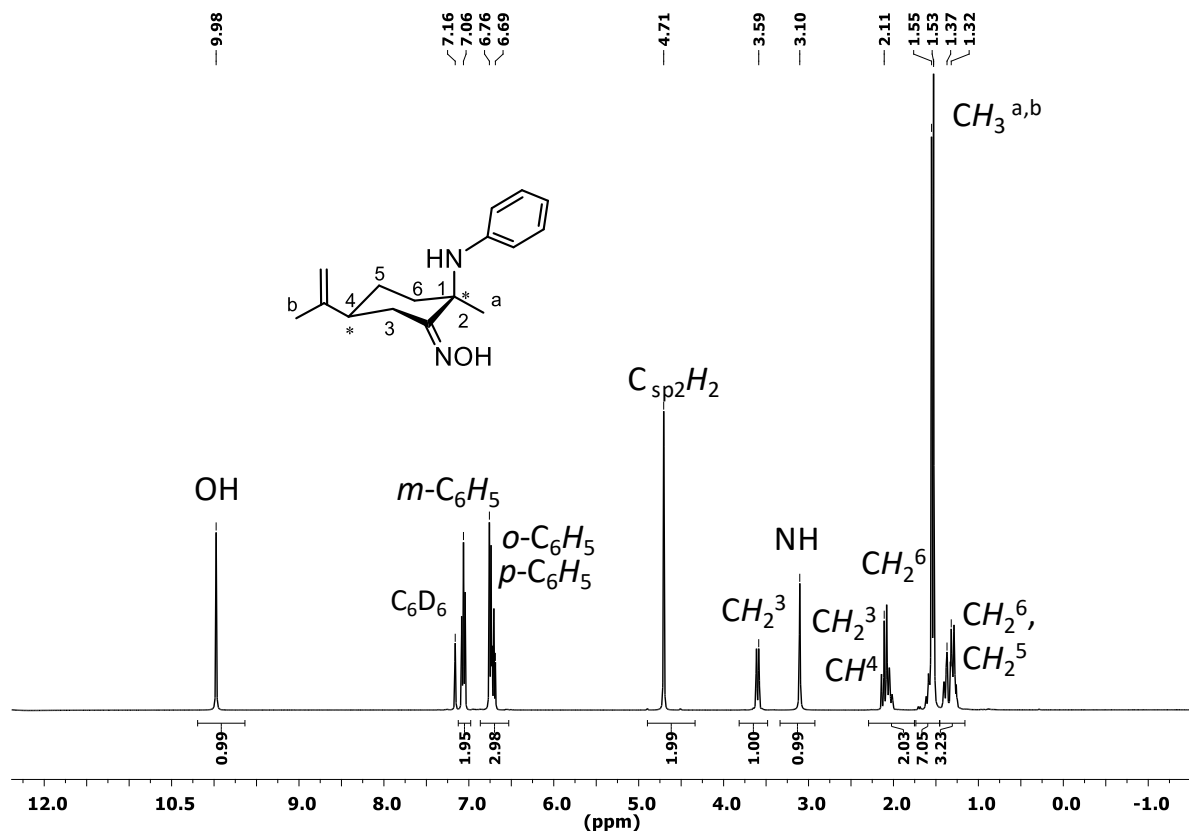


Figura 1. RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-HONL1.

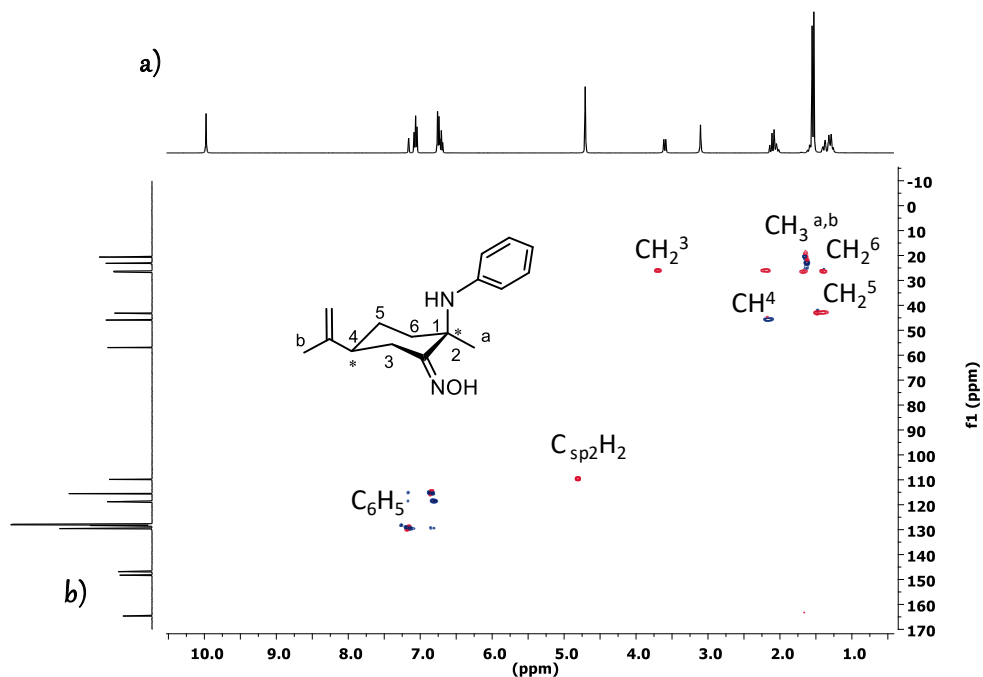


Figura 2. HSQC- ed ^1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)-HONL1. a) RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-HONL2.

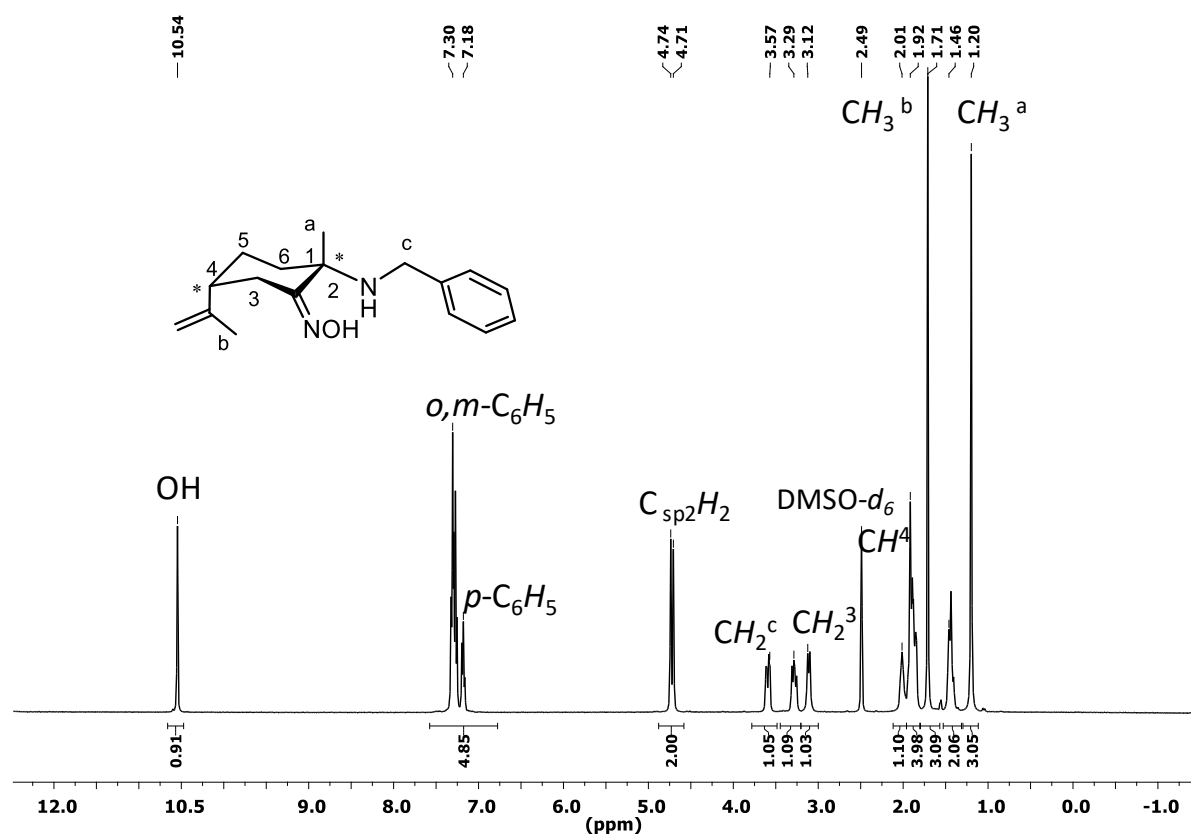


Figura 3. RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-**HONL2**.

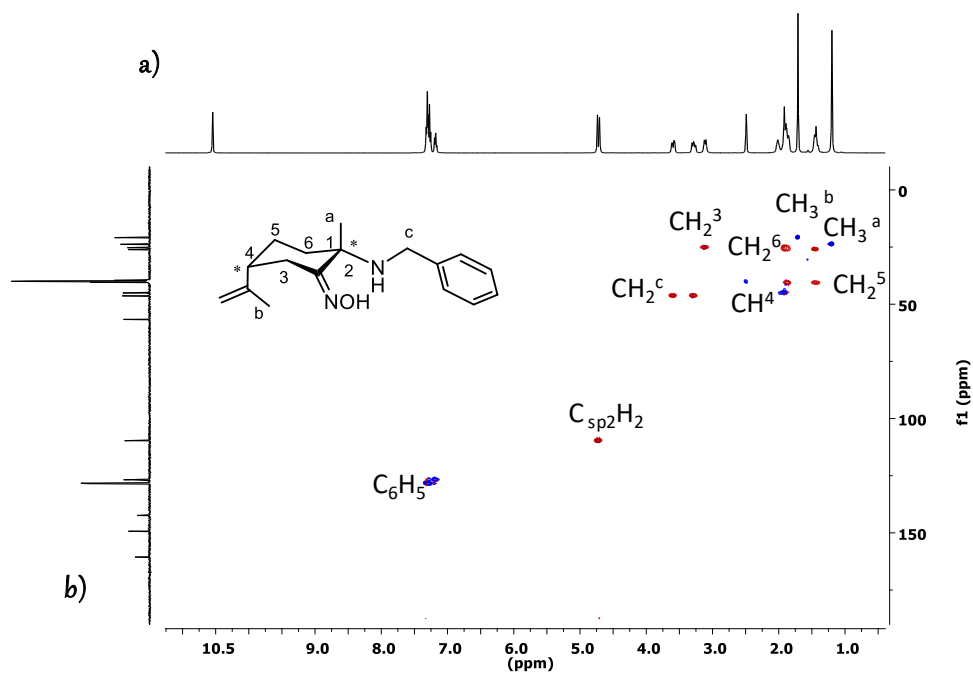


Figura 4. HSQC- ed ^1H - ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)-**HONL2**. a) RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*) y (1*R*,4*S*)-HONL3.

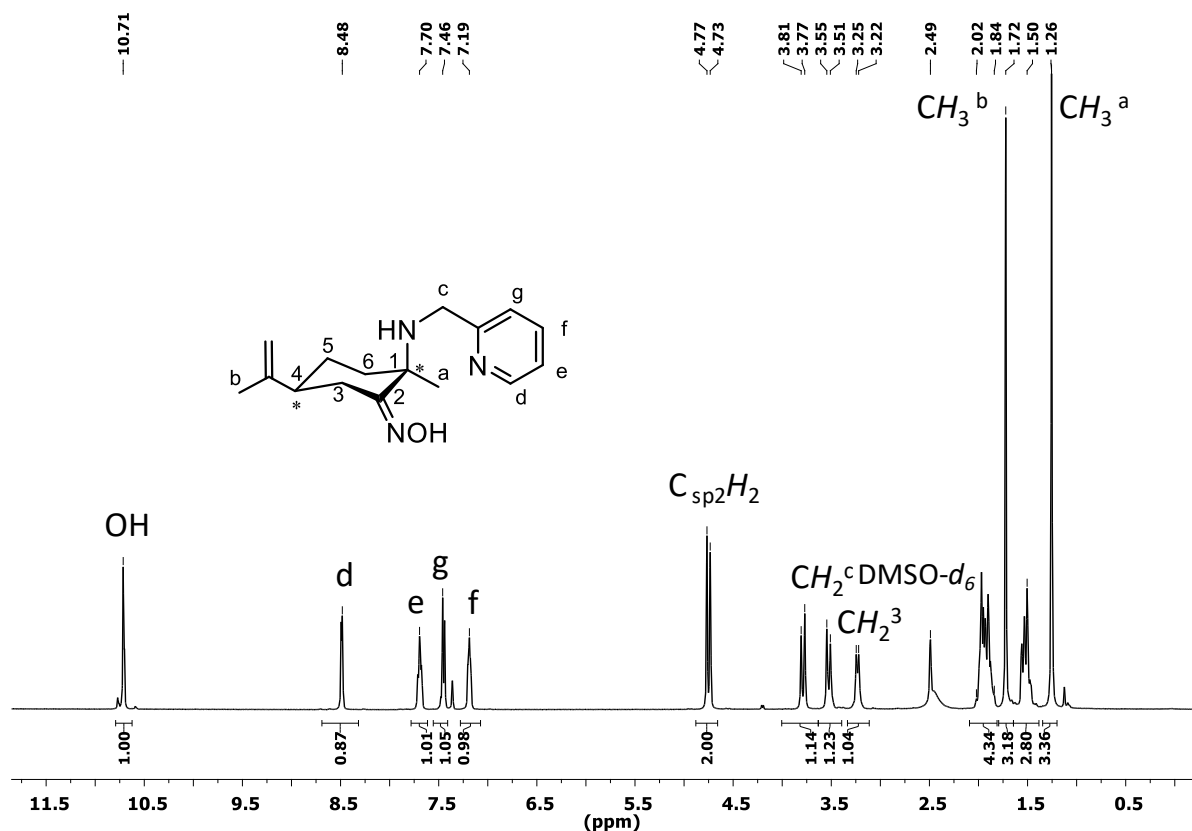


Figura 5. RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-HONL3.

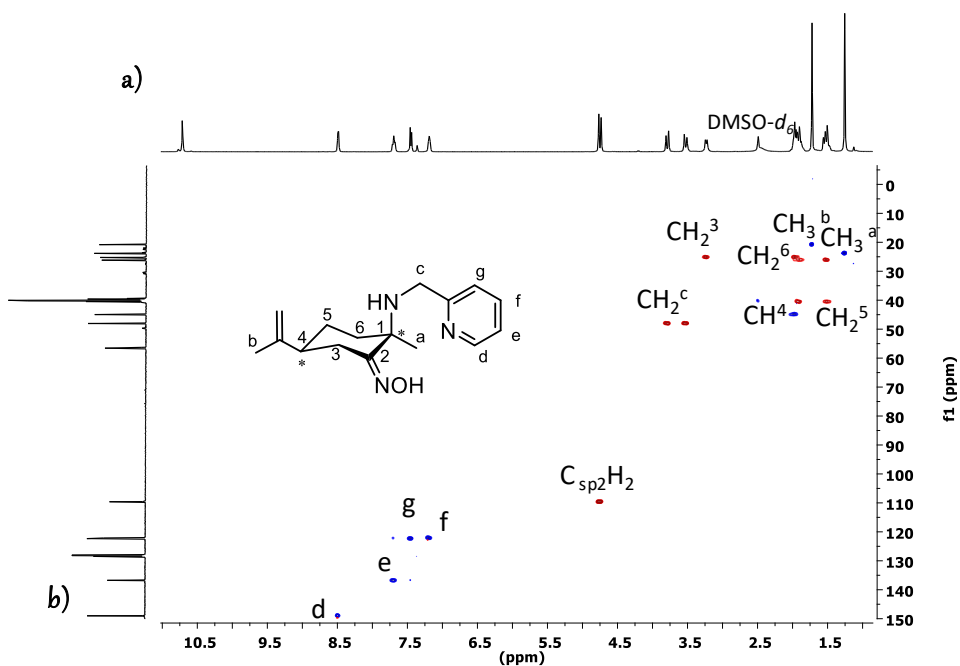


Figura 6. HSQC-ed ^1H - ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)-HONL3. a) RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[Li(ONL1)] (1).

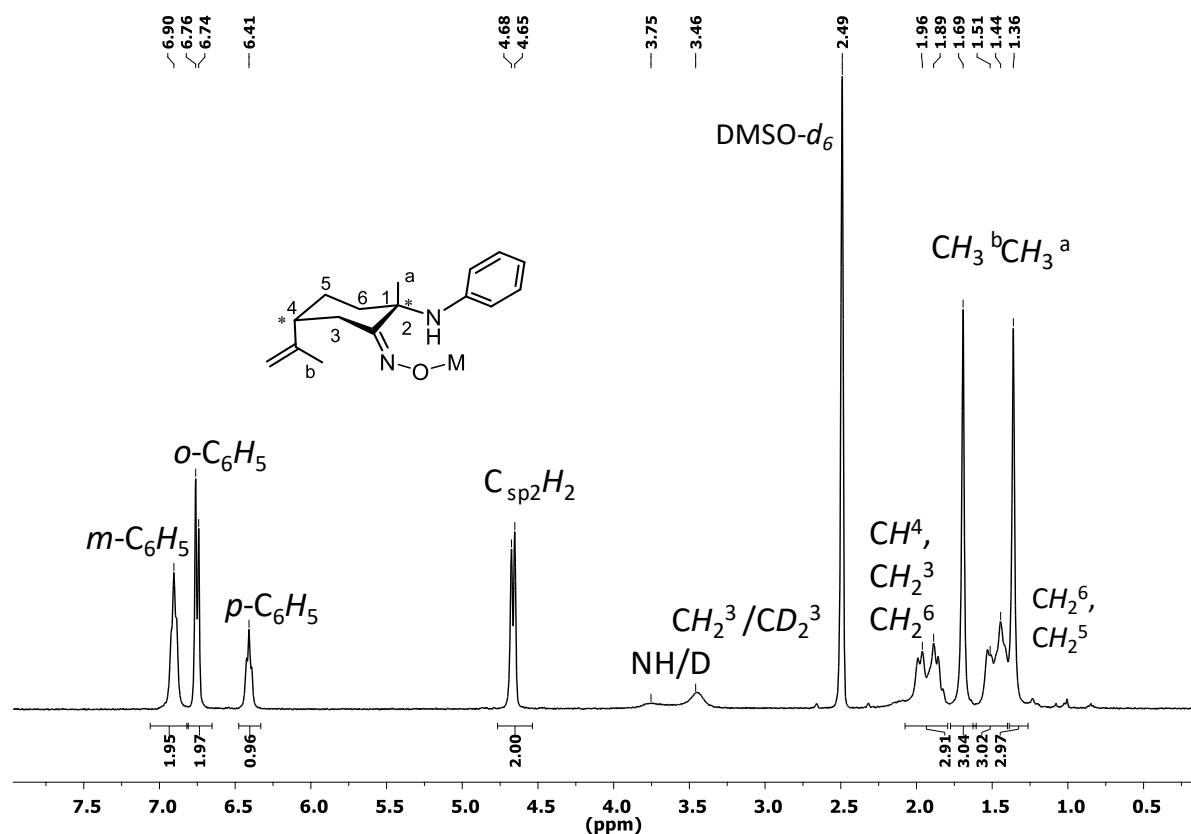


Figura 7. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[LiONL1] (1).

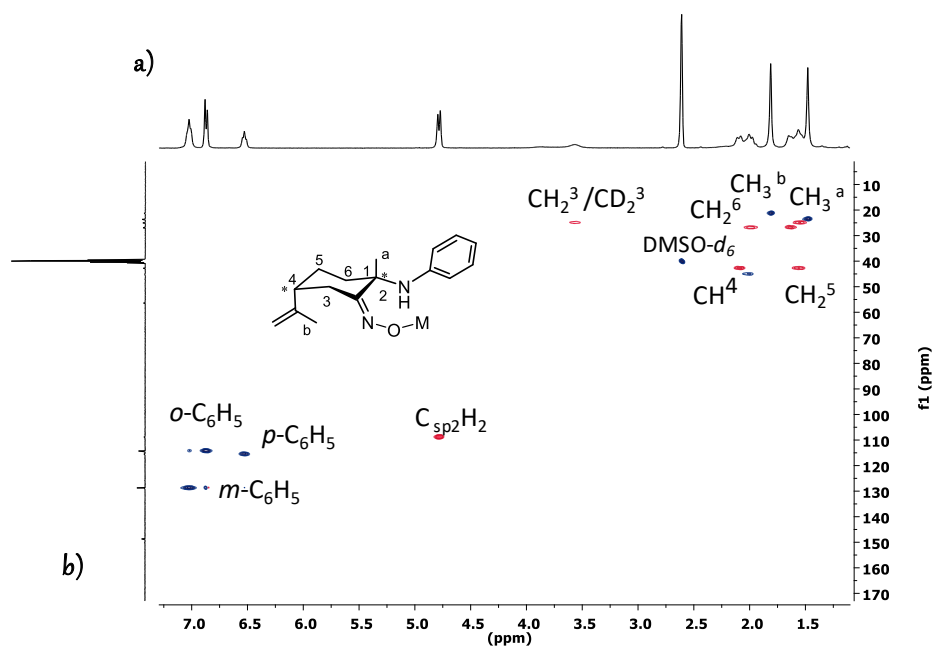


Figura 8. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Li(ONL1)] (1). a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[Na(ONL1)] (2).

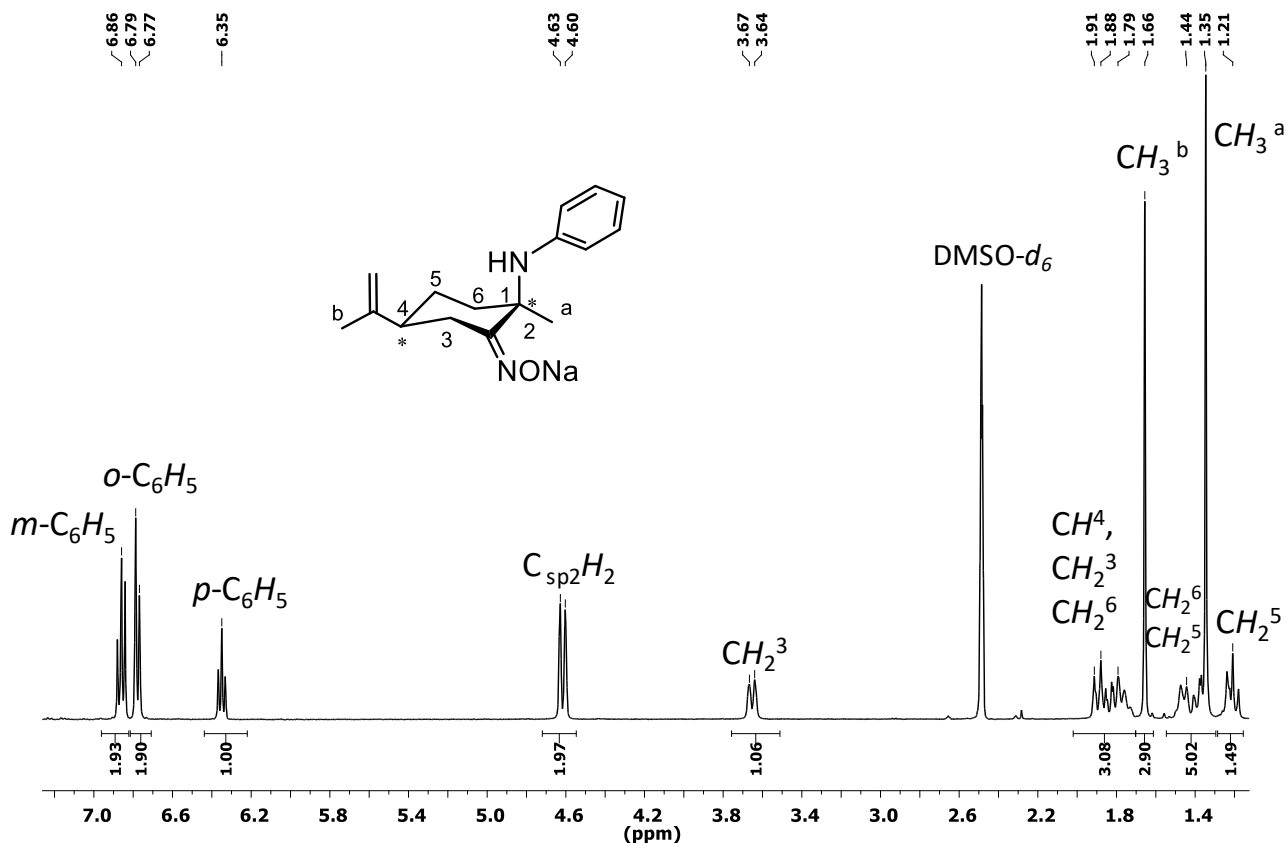


Figura 9. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[NaONL1] (2).

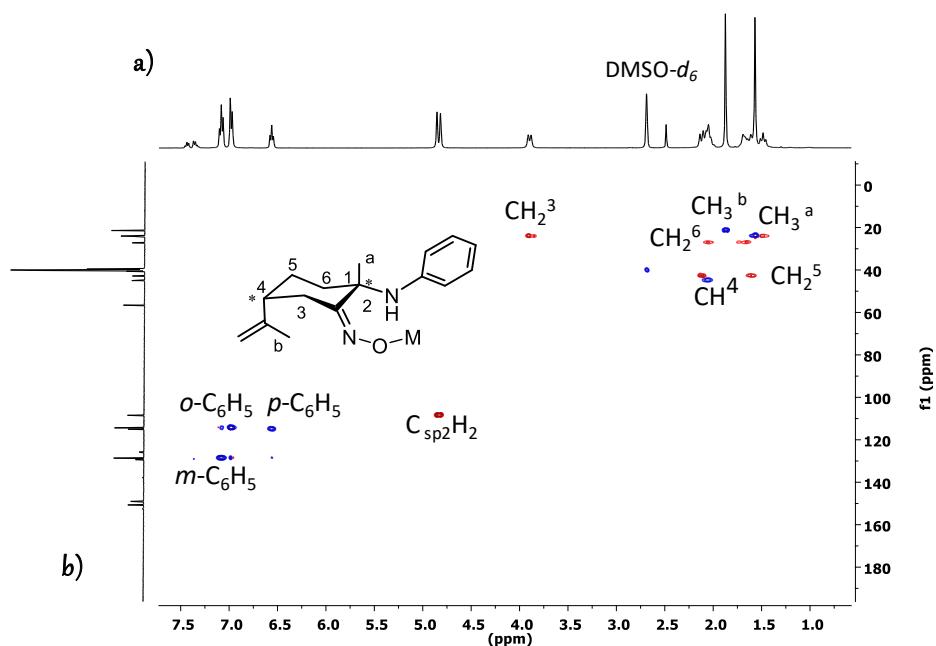


Figura 10. HSQC-*ed* ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[NaONL1] (2). **a)** RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) **b)** RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)- y (1*R*,4*S*)-[K(ONL1)] (3).

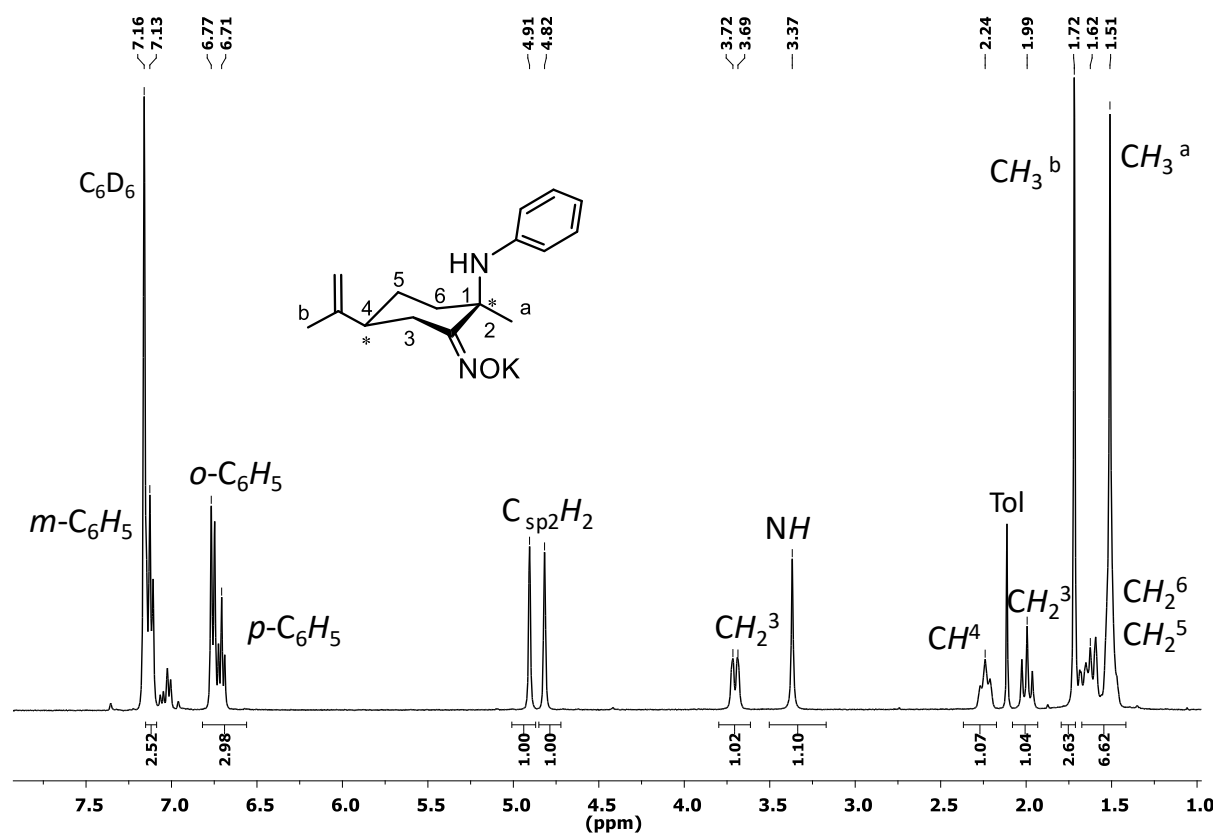


Figura 11. RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[KONL1] (3).

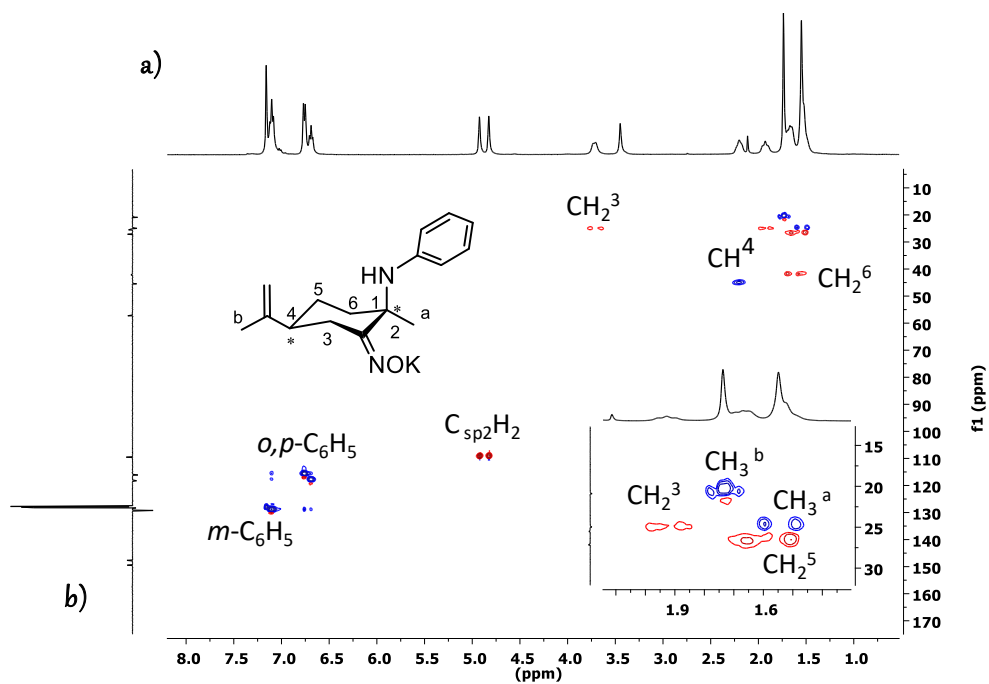




Figura 12. HSQC-*ed* ^1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[KONL1] (3). **a)** RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) **b)** RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[Li(ONL2)] (4):

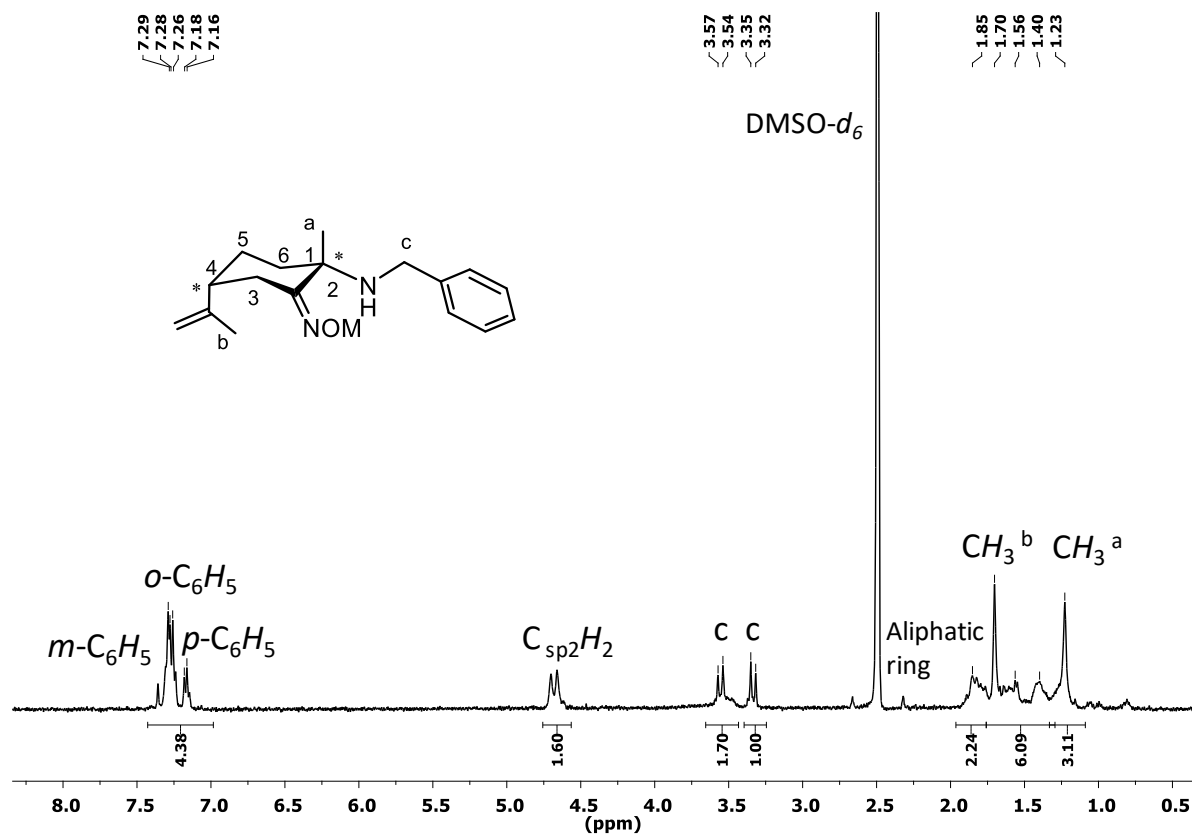


Figura 13. RMN- ^1H (298K, $\text{DMSO}-d_6$, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Li(ONL2)] (4).

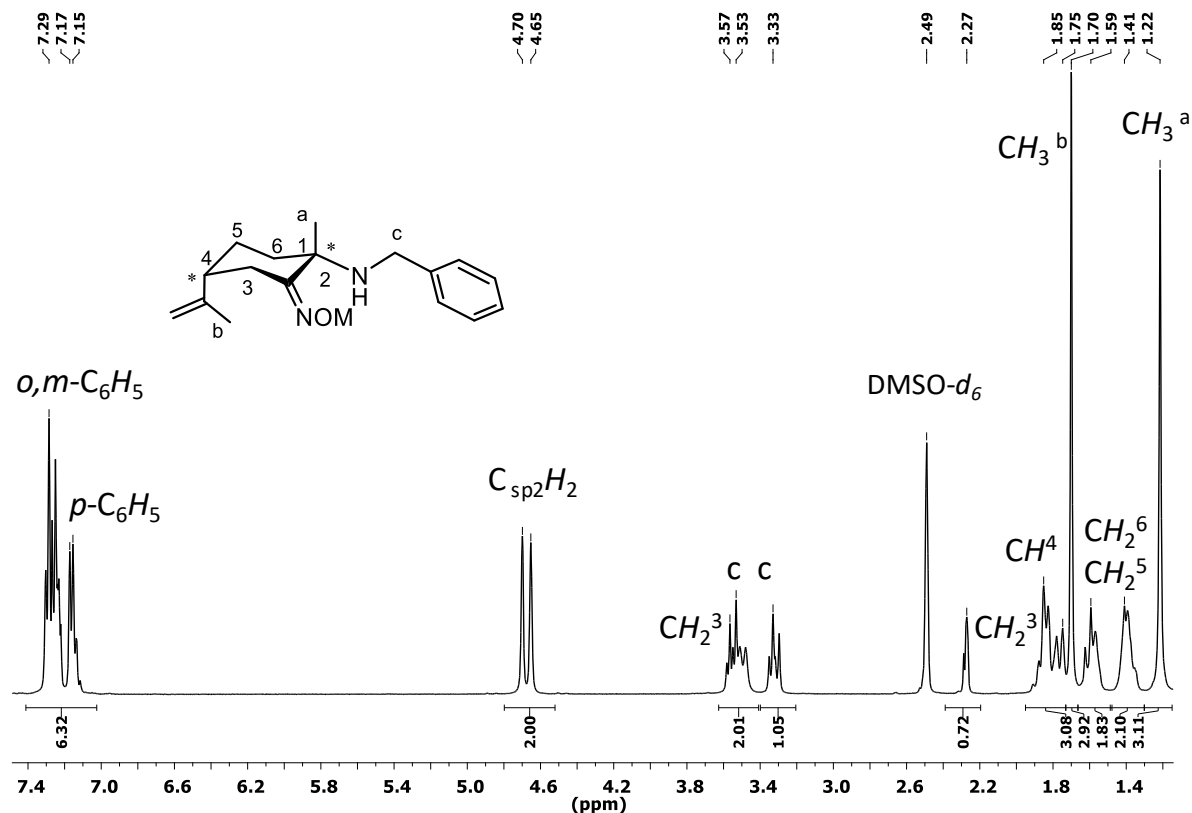
(1*S*,4*R*)-[Na(ONL2)] (5):

Figura 14. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Na(ONL2)] (5).

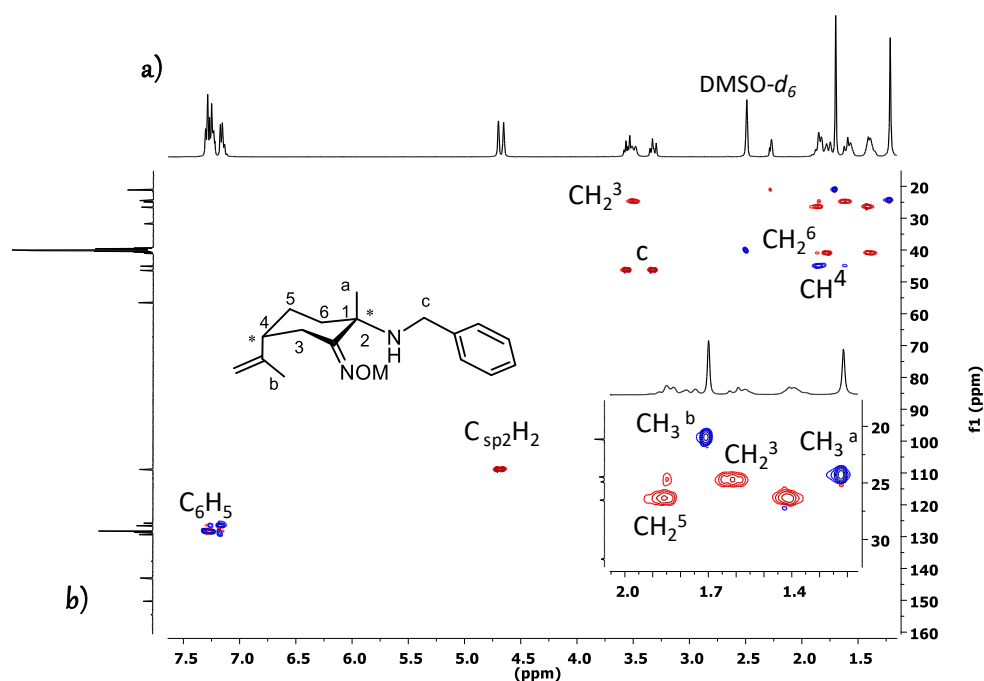


Figura 15. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Na(ONL2)] (5). a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100.62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[K(ONL2)] (6):

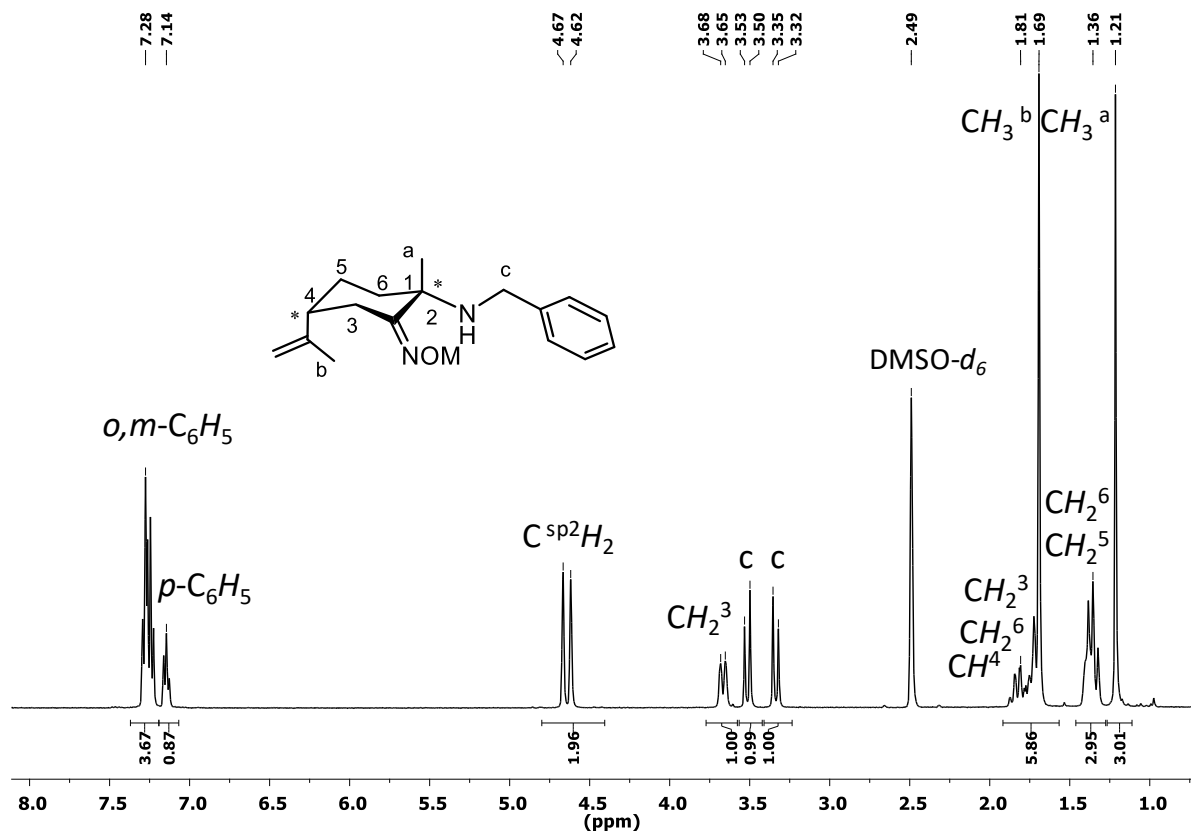


Figura 16. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[K(ONL1)] (6).

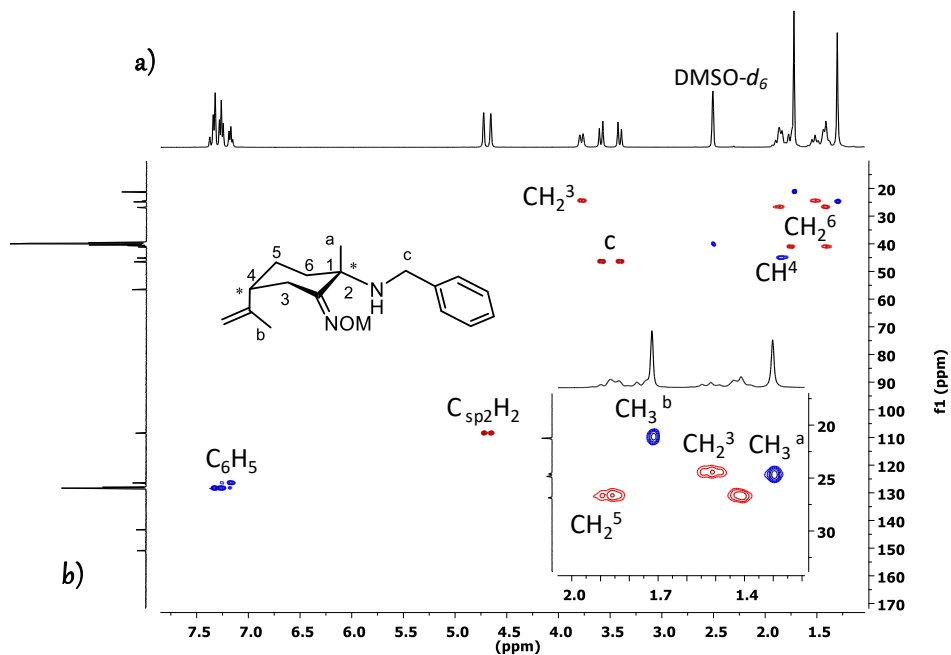


Figura 17. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[K(ONL2)] (6). a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100.62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[Li(ONL3)] (7):

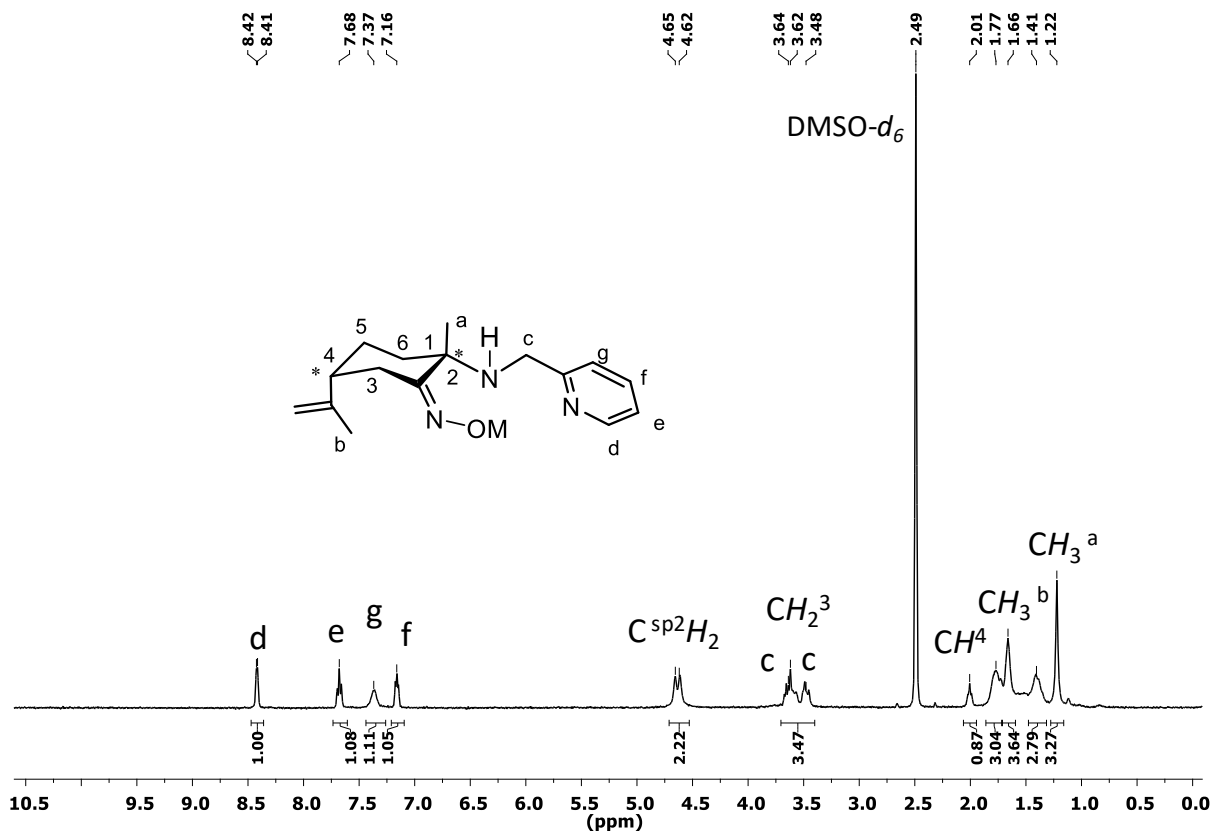


Figura 18. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Li(ONL1)] (7).

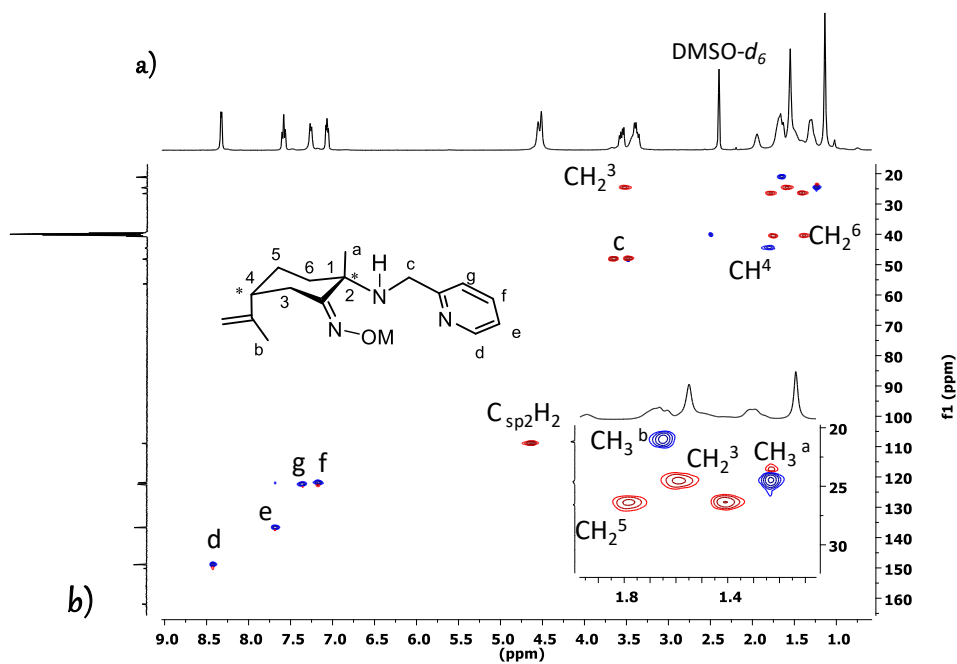


Figura 19. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Li(ONL3)] (7). a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100.62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[Na(ONL3)] (8):

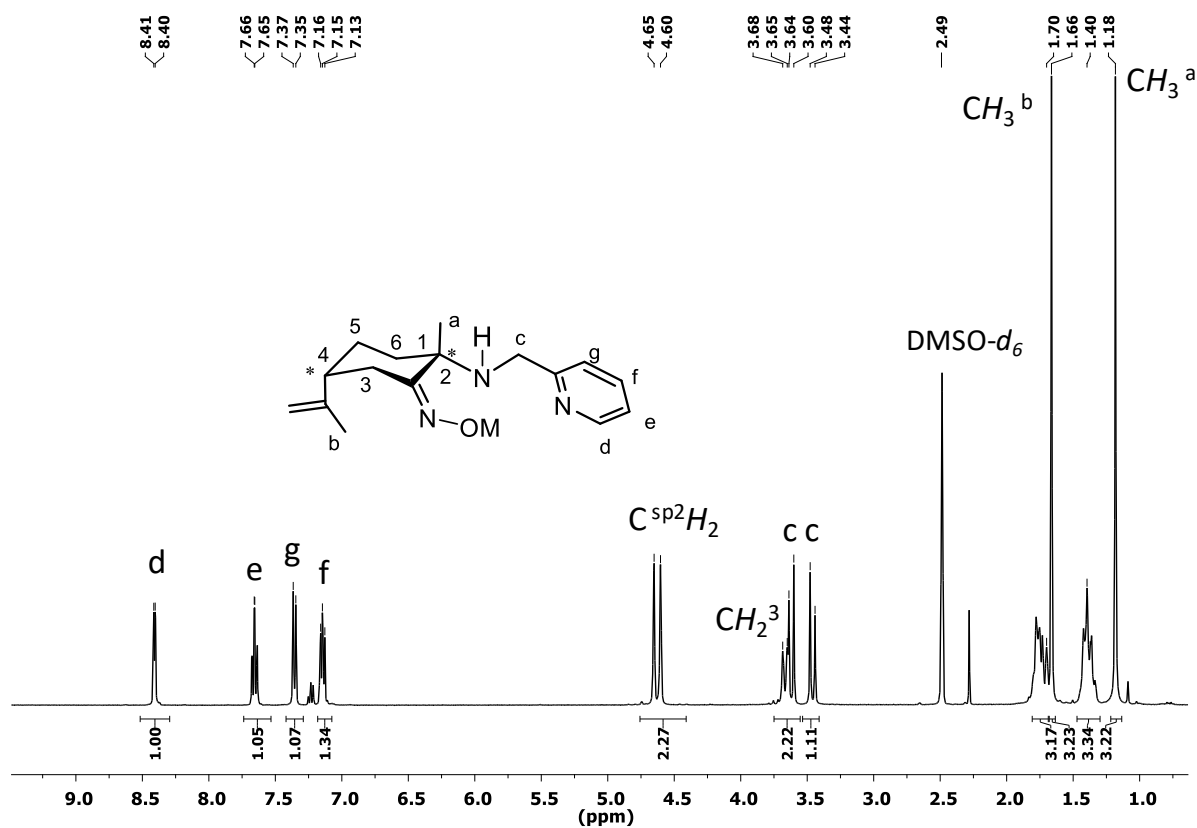


Figura 20. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Na(ONL3)] (8).

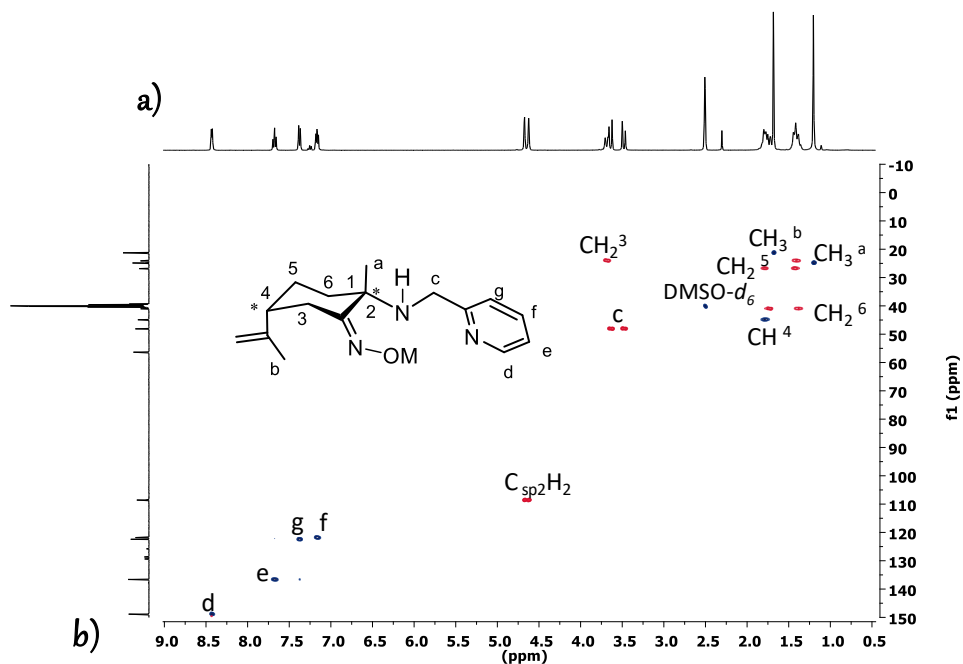


Figura 21. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[Na(ONL3)] (8). a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100.62 MHz).

(1*S*,4*R*)- y (1*R*,4*S*)-[K(ONL3)] (9):

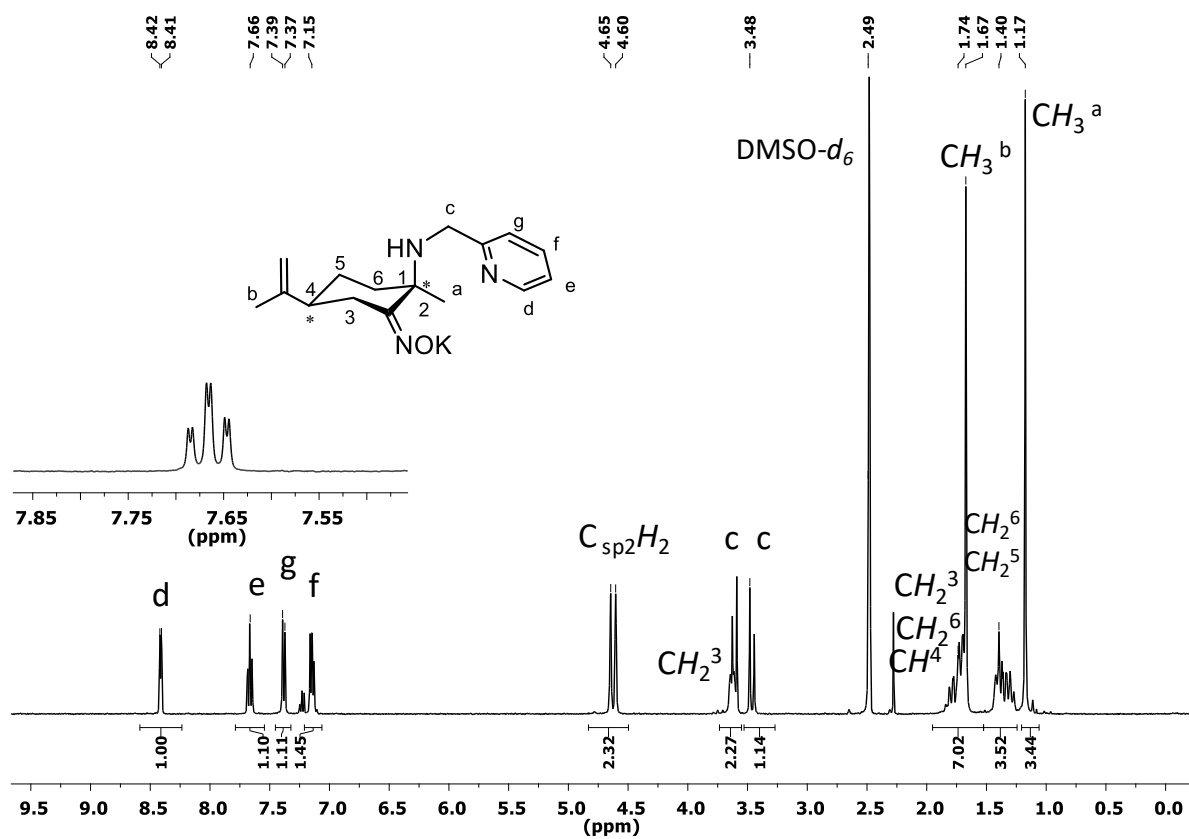


Figura 22. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[KONL3] (9).

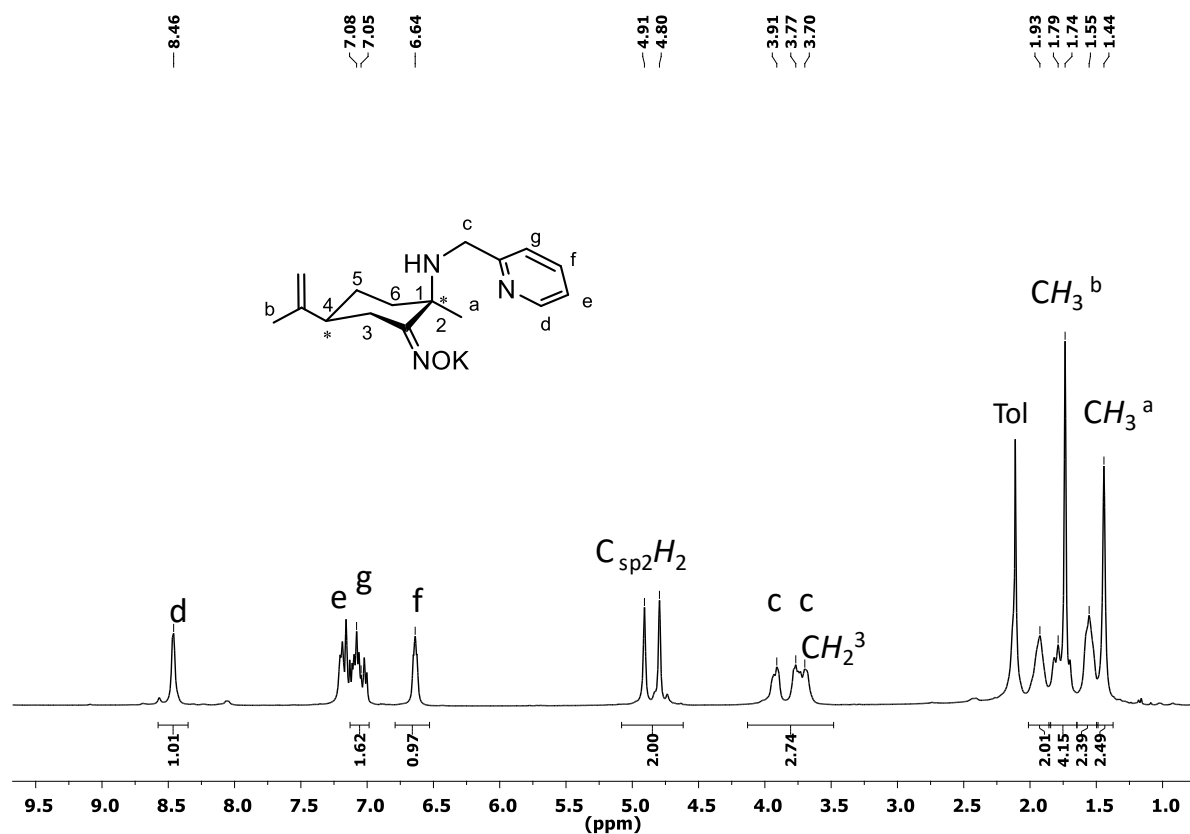


Figura 23. RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400.13 MHz) de (1R,4S)-[K(ONL3)] (9).

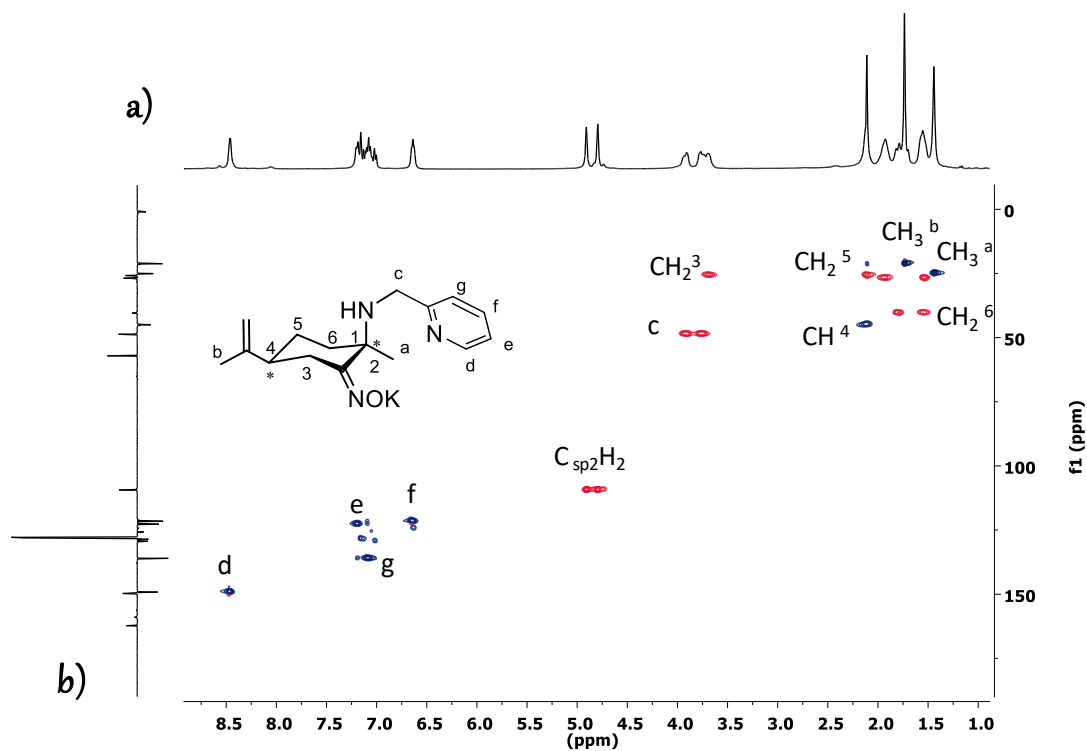


Figura 24. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) de (1R,4S)-[KONL3] (9). a) RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, C₆D₆, 100,62 MHz).

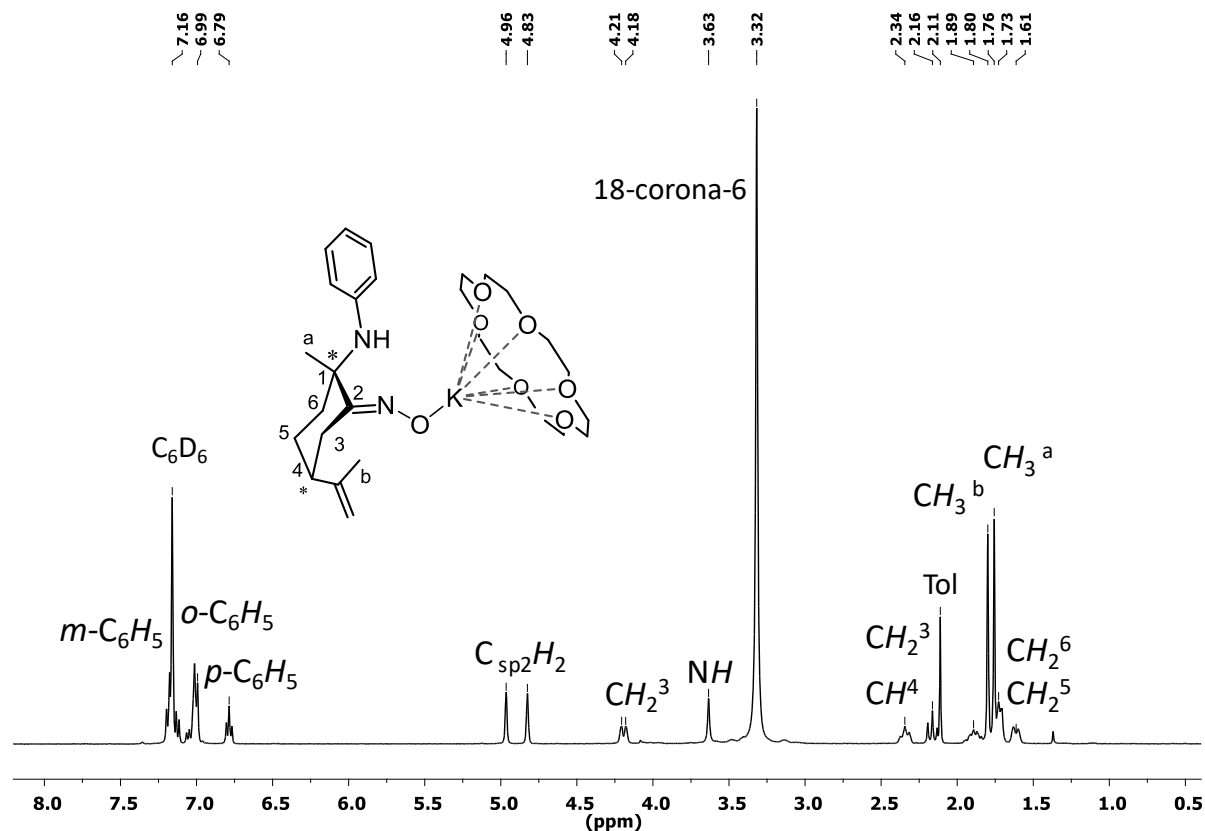
(1*S*,4*R*)-[K(18-corona-6)(ONL1)] (10):

Figura 25. RMN- 1H (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[K(18-corona-6)(ONL1)] (10).

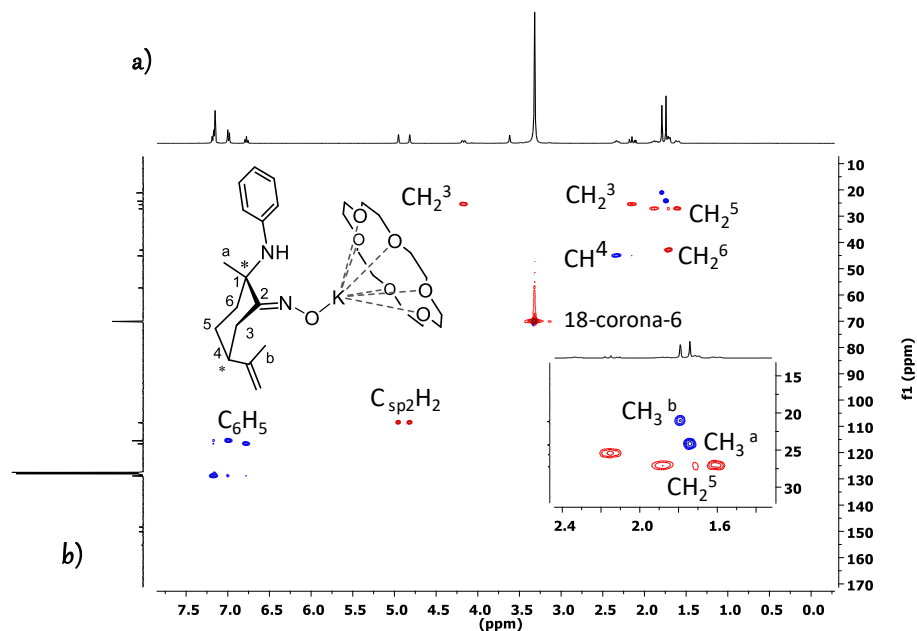


Figura 26. HSQC- ed 1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[K(18-corona-6)(ONL1)] (10). a) RMN- 1H (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)- y (1*R*,4*S*)- [K(18-corona-6)ONL3] (11):

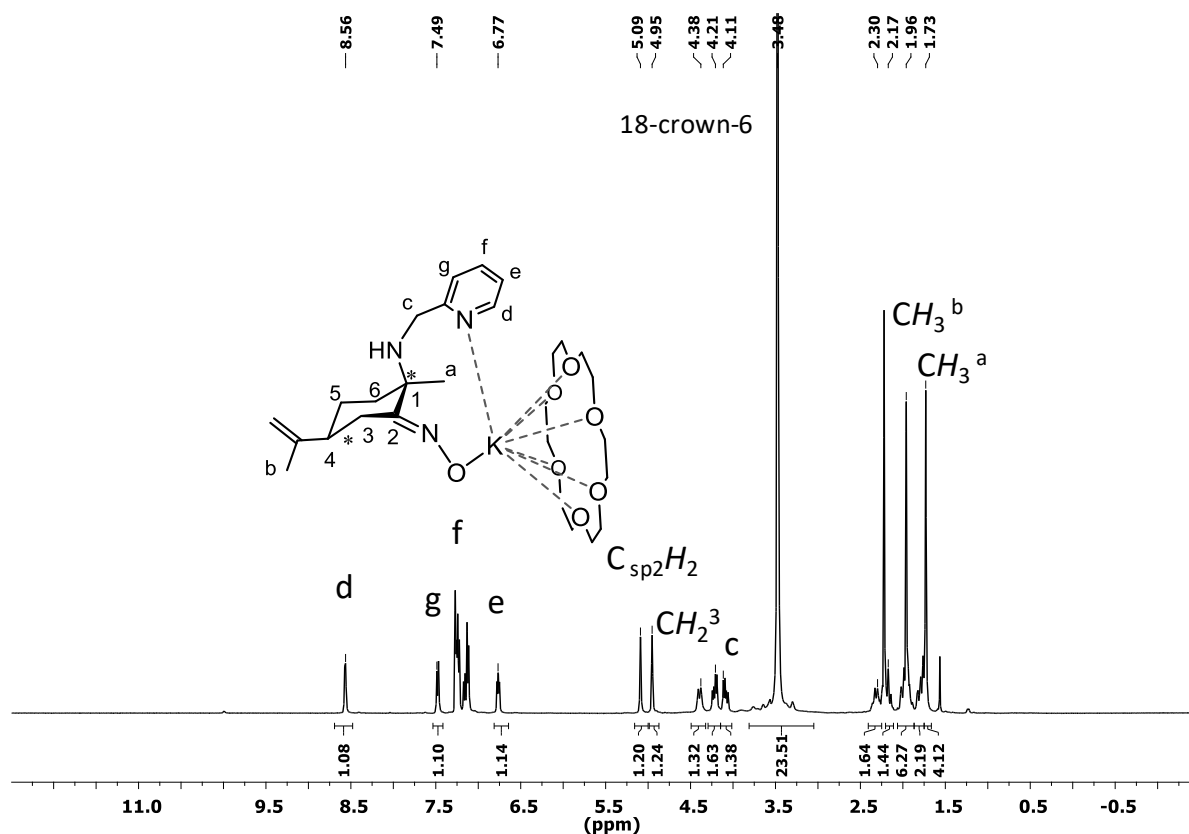


Figura 27. RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[K(18-corona-6)ONL3] (11).

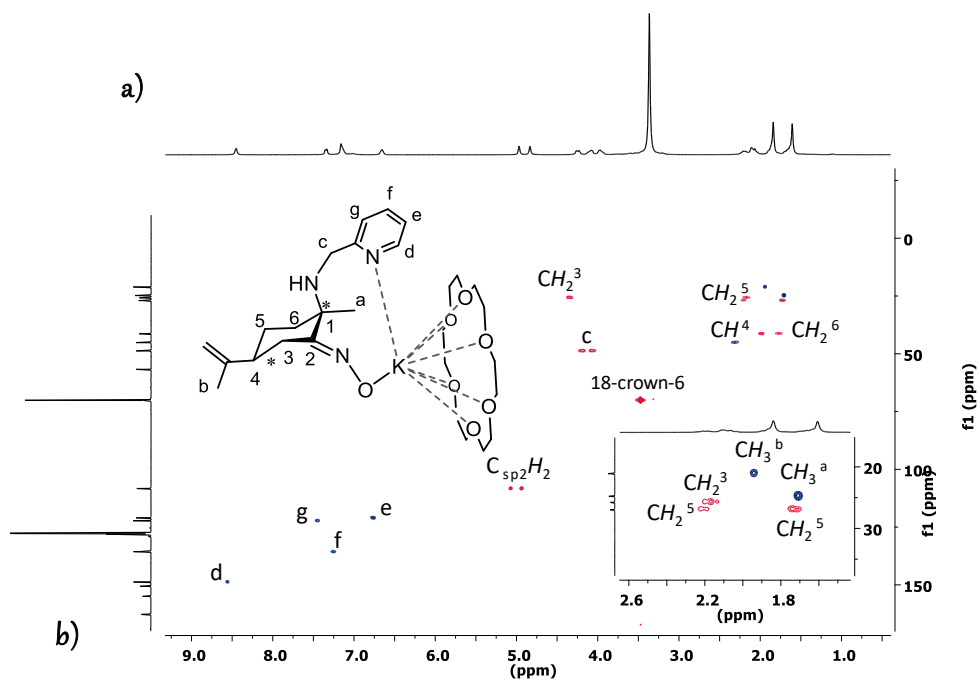


Figura 28. HSQC-ed ^1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[K(18-corona-6)ONL3] (11). a) RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100.62 MHz).

(1*R*,2*R*,5*R*)- [KHL4] (13):

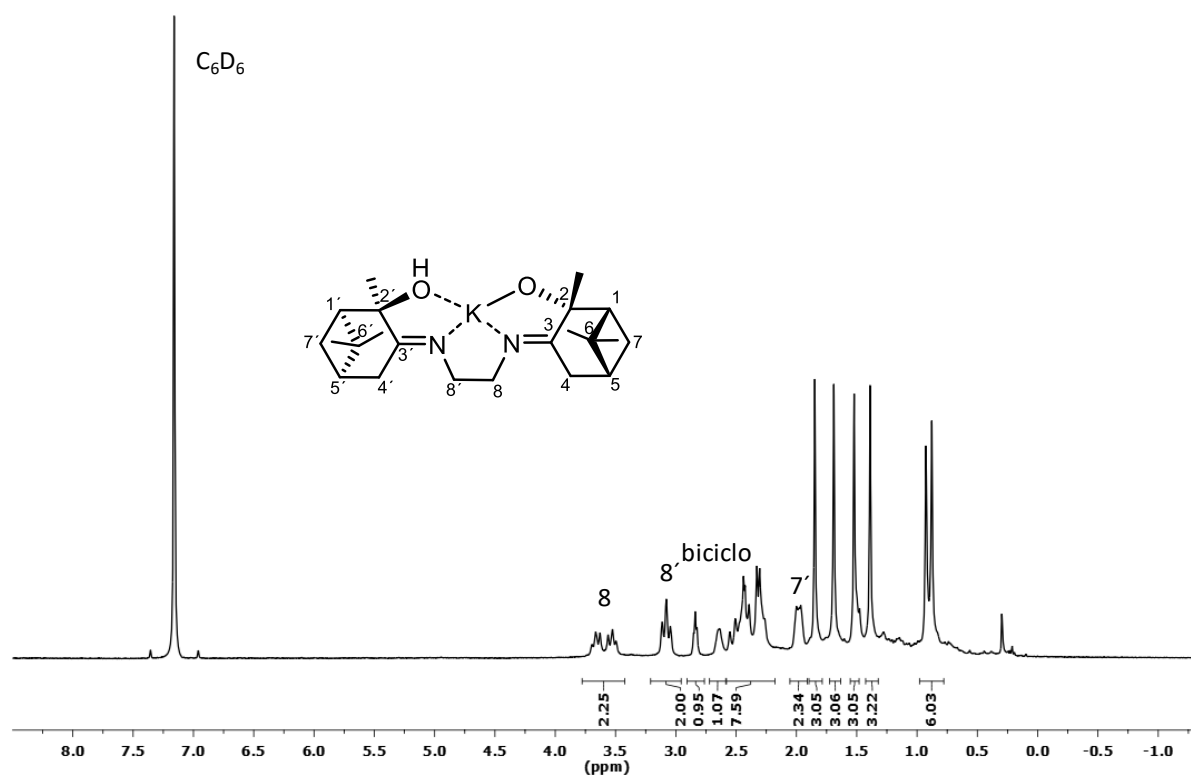


Figura 29. RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400.13 MHz) de (1*R*,2*R*,5*R*)-[**KHL4**] (**13**).

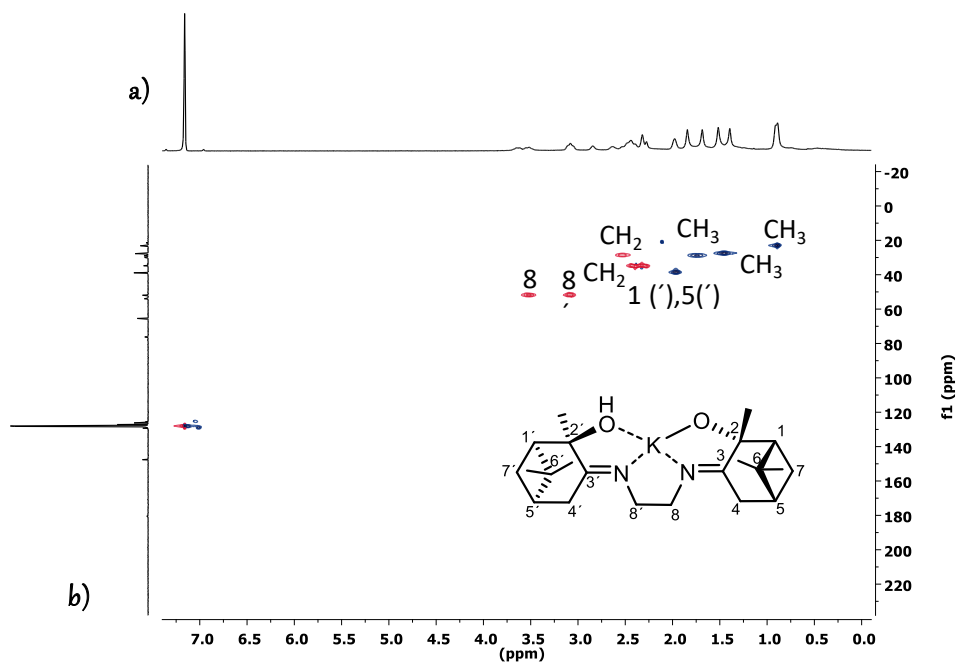


Figura 30. HSQC- ed ^1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) de (1*R*,2*R*,5*R*)-[**KHL4**] (**13**). **a)** RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) **b)** RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100,62 MHz).

(1*R*,2*R*,5*R*)- [K₂L4] (14):

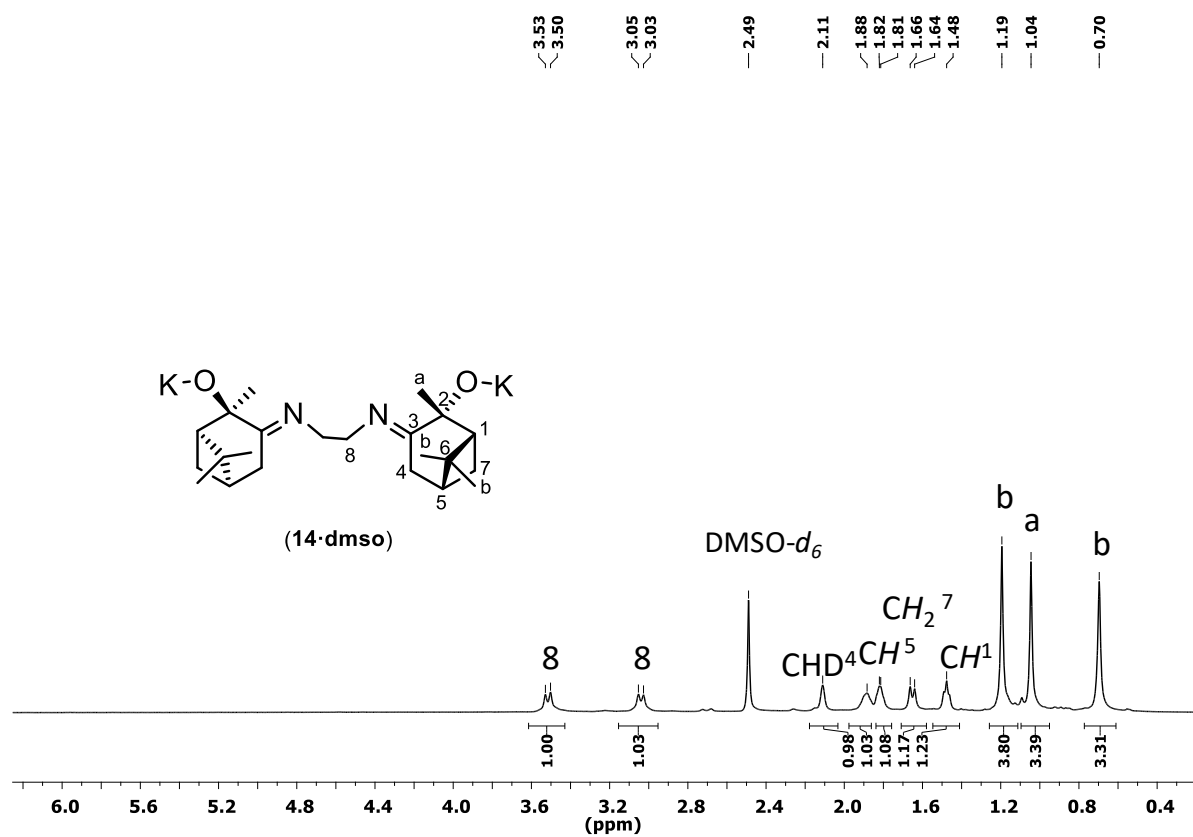


Figura 31. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*R*,2*R*,5*R*)-[K₂L4] (14).

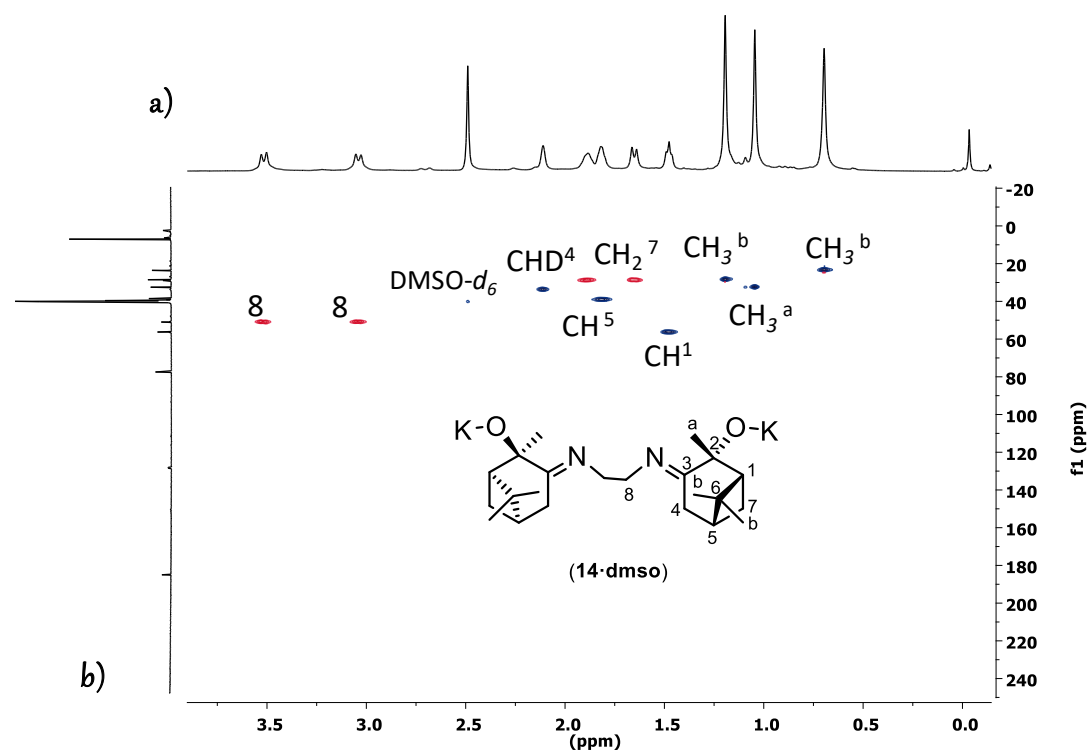


Figura 32. HSQC- ed ^1H - ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) de (1R,2R,5R)-[K₂L4] (14). **a)** RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) **b)** RMN- ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 100,62 MHz).

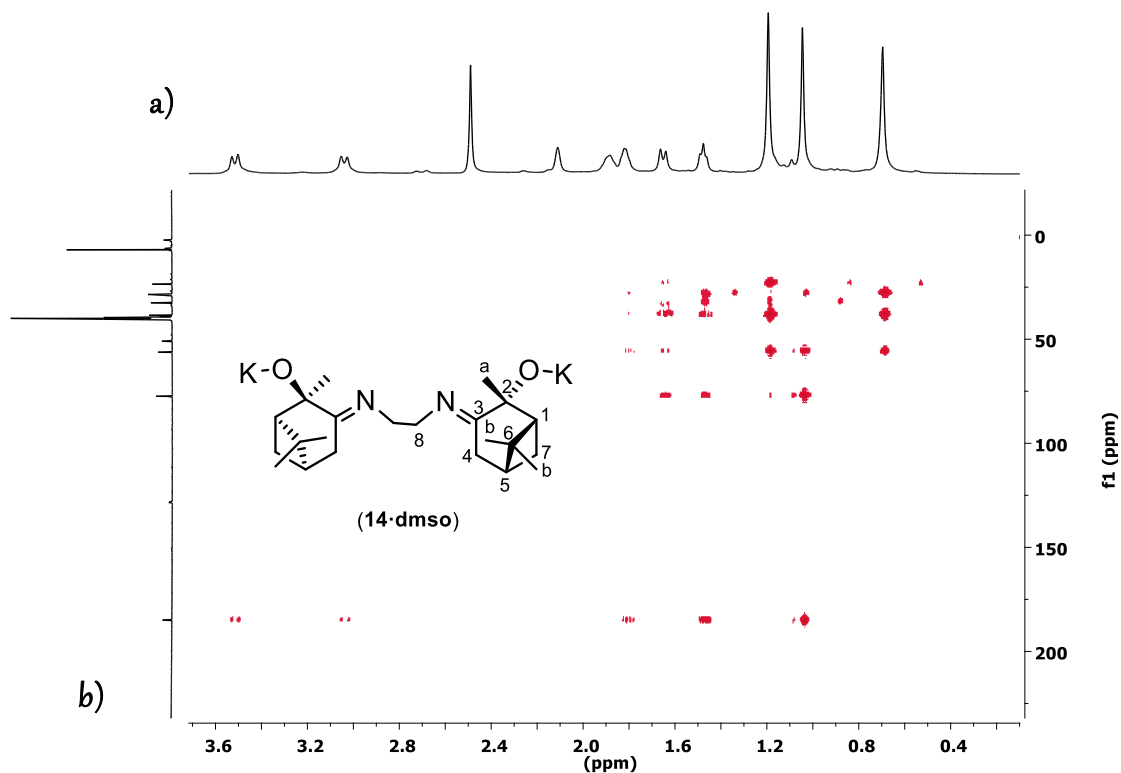


Figura 33. HMBC ^1H - ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) de (1R,2R,5R)-[K₂L4] (14). **a)** RMN- ^1H (298K, DMSO- d_6 , 400,13 MHz) **b)** RMN- ^{13}C (298K, DMSO- d_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[AlMe(ONL3)] (17):

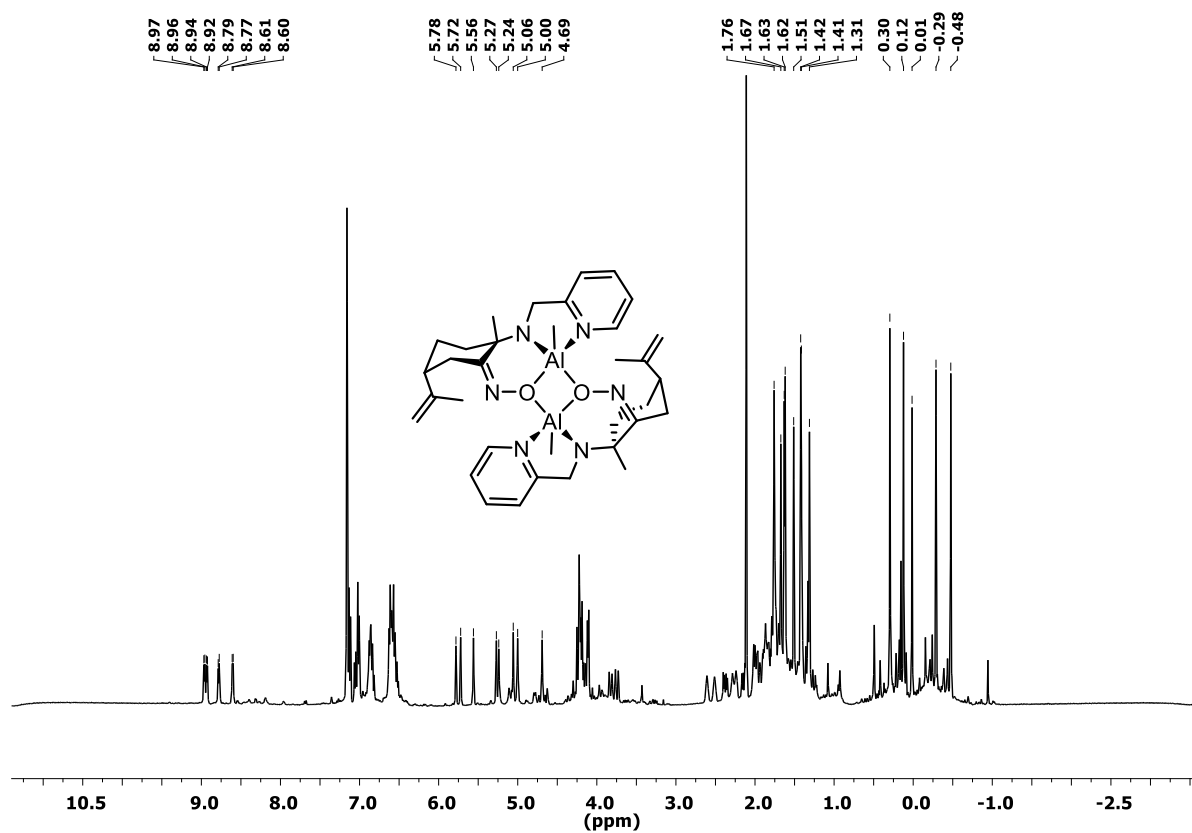


Figura 34. RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[AlMeONL3] (17).

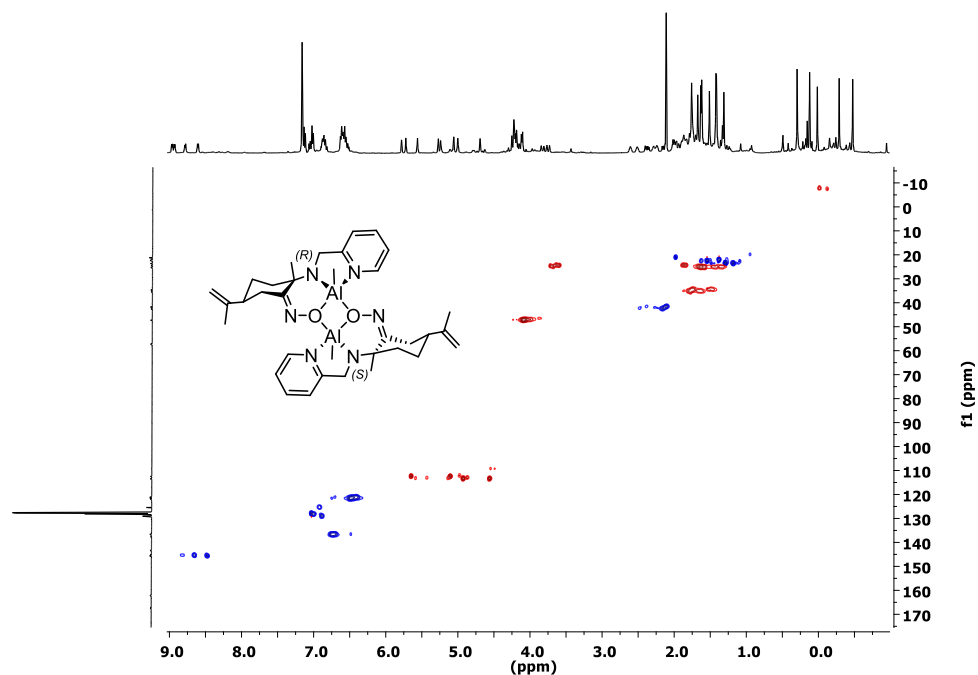


Figura 35. HSQC-*ed* ^1H - ^{13}C (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[AlMeONL3] (17). a) RMN- ^1H (298K, C_6D_6 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, C_6D_6 , 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)- [Zn(OCOCH₃)₂HONL3] (18):

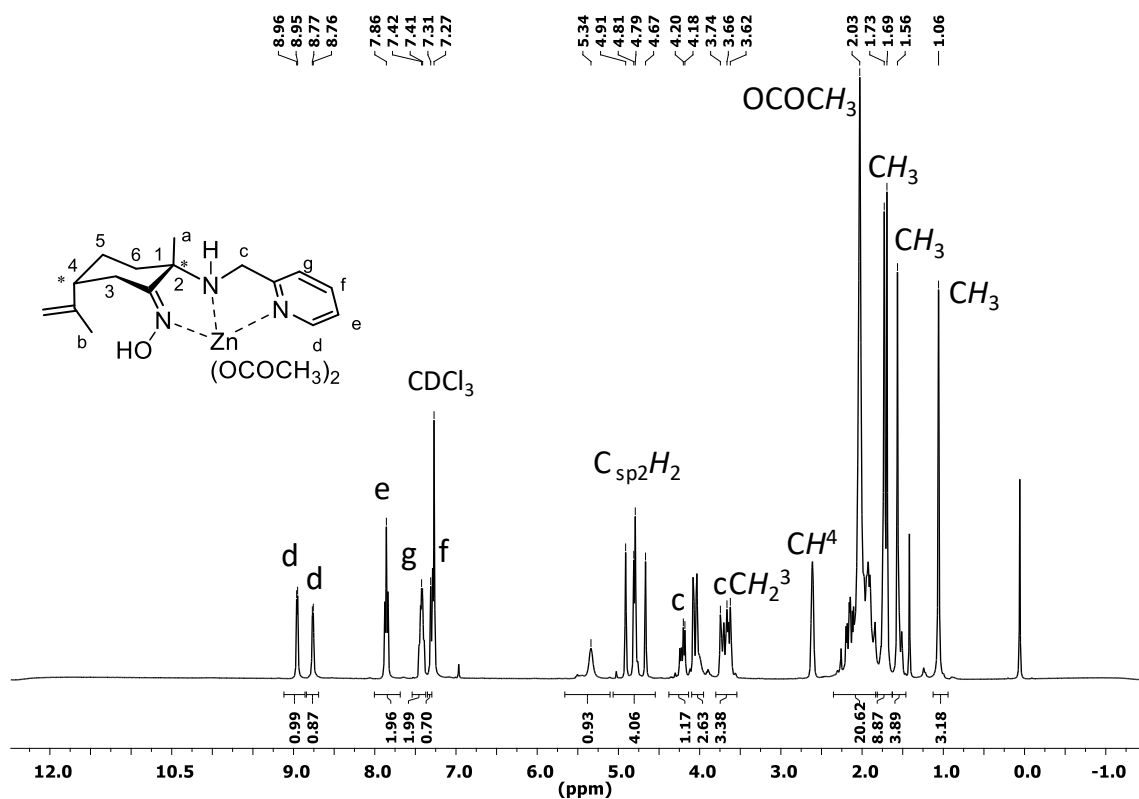


Figura 36. RMN- ^1H (298K, CDCl_3 , 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[Zn(OCOCH₃)₂HONL3] (18).

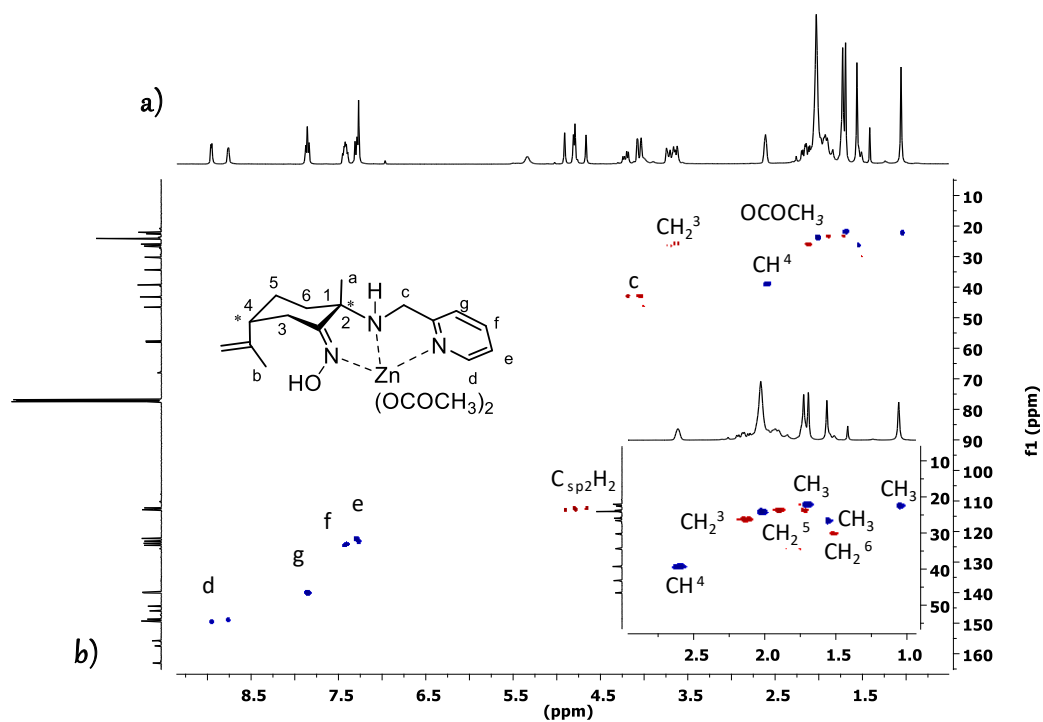


Figura 37. HSQC-ed ^1H - ^{13}C (298K, CDCl_3 , 400,13 MHz) de (1R,4S)- $[\text{Zn}(\text{OCOCH}_3)_2\text{HONL3}]$ (18). a) RMN- ^1H (298K, CDCl_3 , 400,13 MHz) b) RMN- ^{13}C (298K, CDCl_3 , 100,62 MHz).

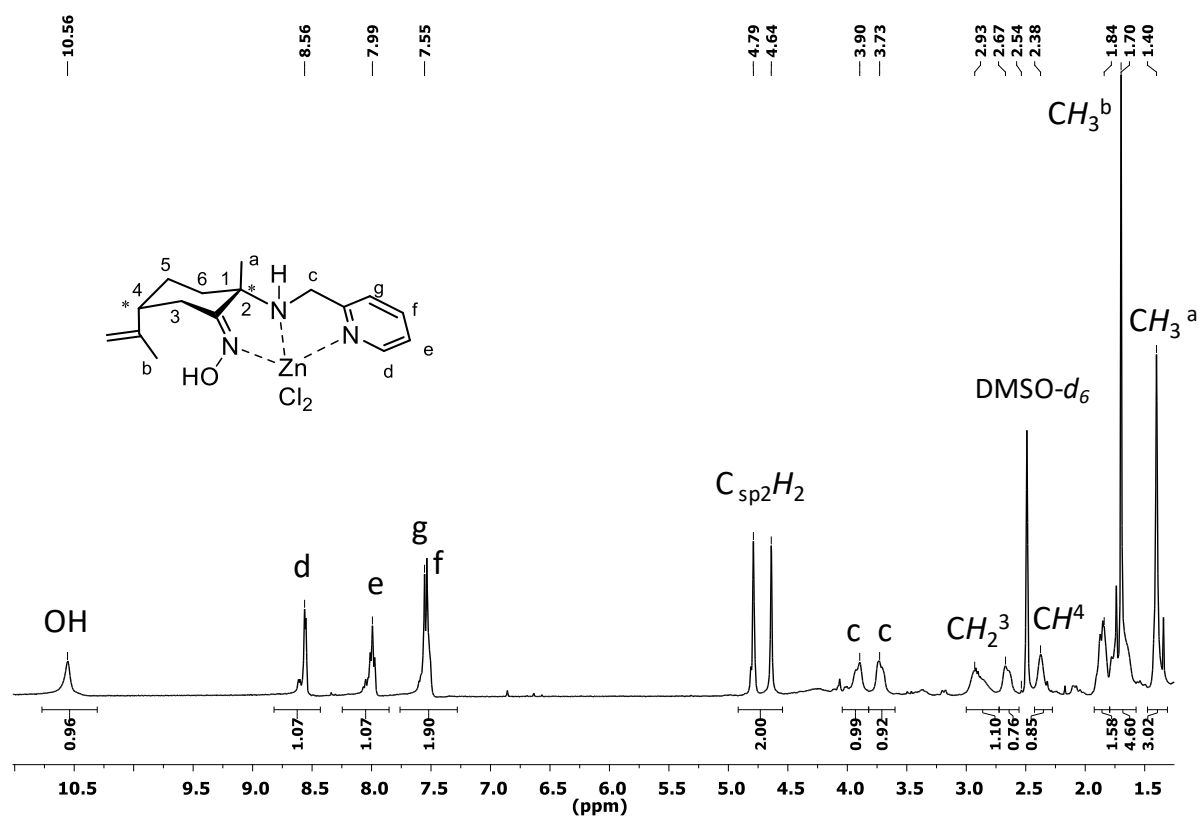
(1*S*,4*R*)-[ZnCl₂HONL3] (19):

Figura 38. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[ZnCl₂HONL3] (19).

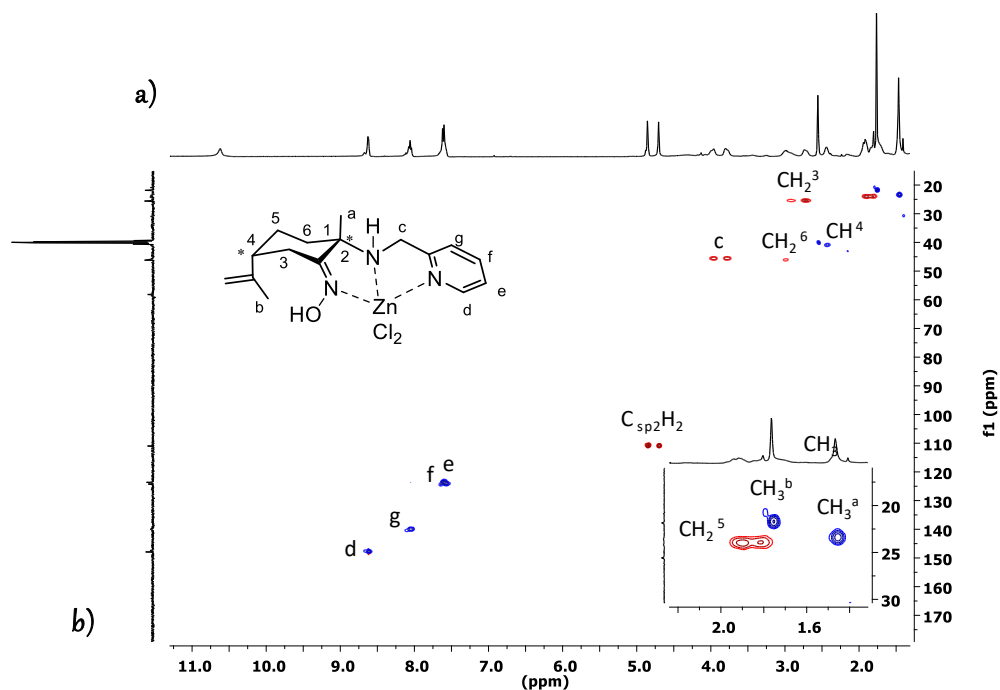


Figura 39. HSQC-*ed* ^1H - ^{13}C (298K, $\text{DMSO-}d_6$, 400,13 MHz) de $(1R,4S)\text{-}[\text{ZnCl}_2\text{HONL3}]$ (19). **a)** RMN- ^1H (298K, $\text{DMSO-}d_6$, 400,13 MHz) **b)** RMN- ^{13}C (298K, $\text{DMSO-}d_6$, 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)-[NaAlMe₃(ONL1)] (20):

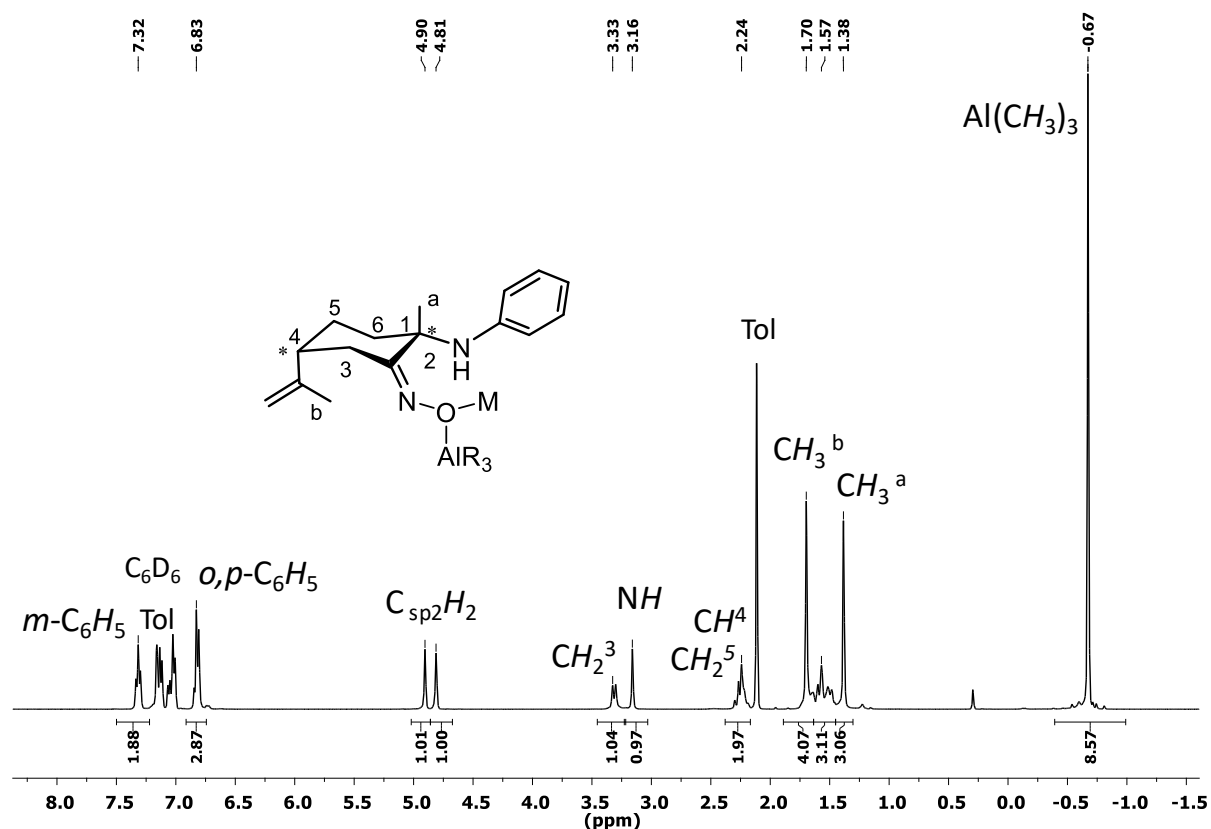


Figura 40. RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[NaAlMe₃(ONL1)] (20).

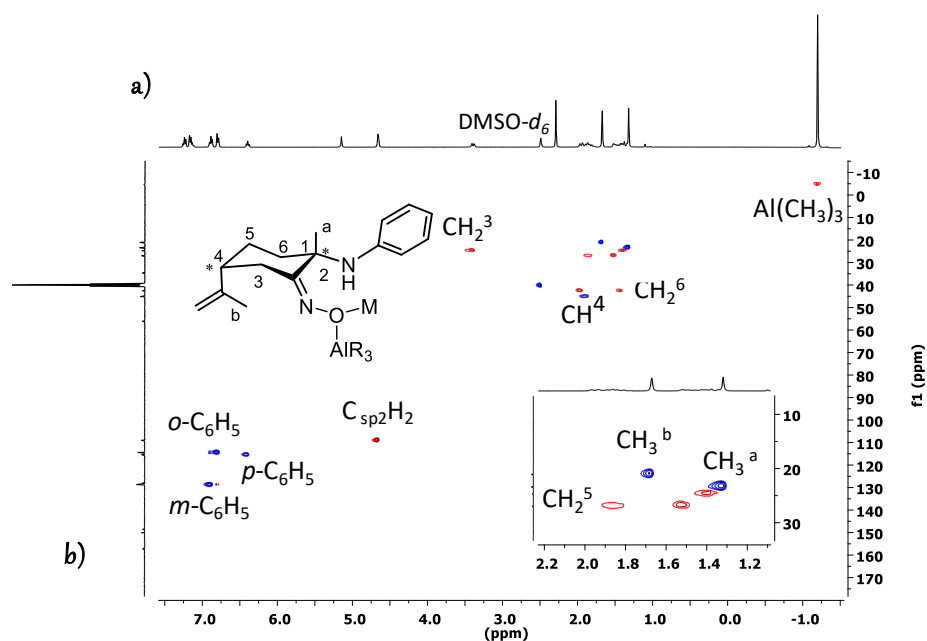


Figura 41. HSQC-ed ¹H-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[NaAlMe₃(ONL1)] (20).a) RMN-¹H (298K, DMSO-*d*₆, 400,13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, DMSO-*d*₆, 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)- y (1*R*,4*S*)- [KAlMe₃(ONL1)] (21):

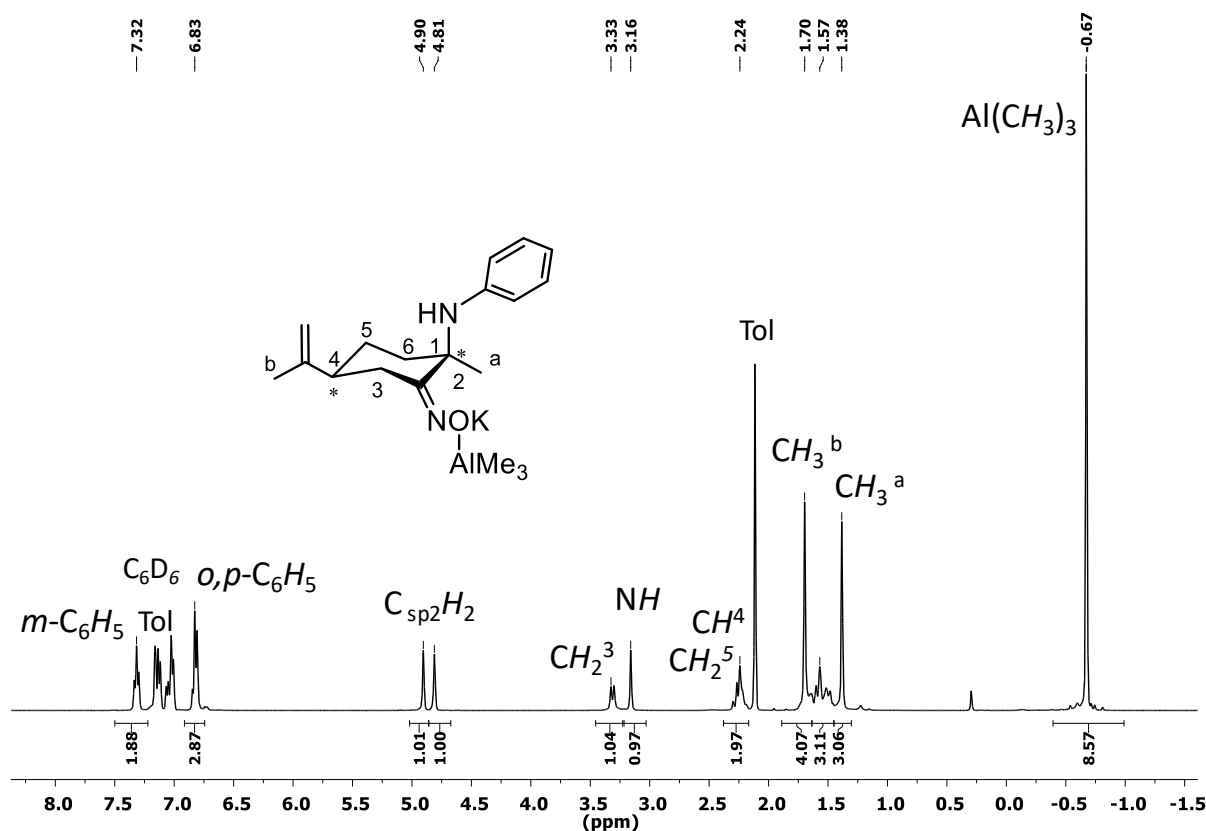


Figura 42. RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400.13 MHz) de (1*R*,4*S*)-[KAlMe₃(ONL1)] (21).

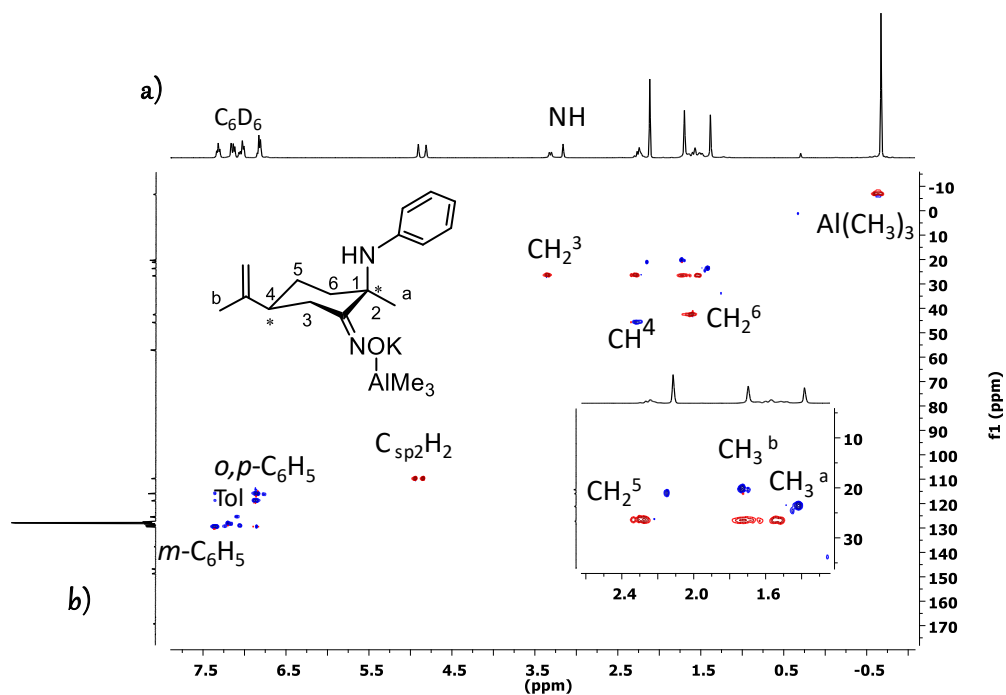


Figura 43. HSQC-*ed* ¹H-¹³C (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) de (1*R*,4*S*)- [KAlMe₃(ONL1)] (21).a) RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, C₆D₆, 100,62 MHz).

(1*S*,4*R*)- [KAlPh₃ONL1] (22):

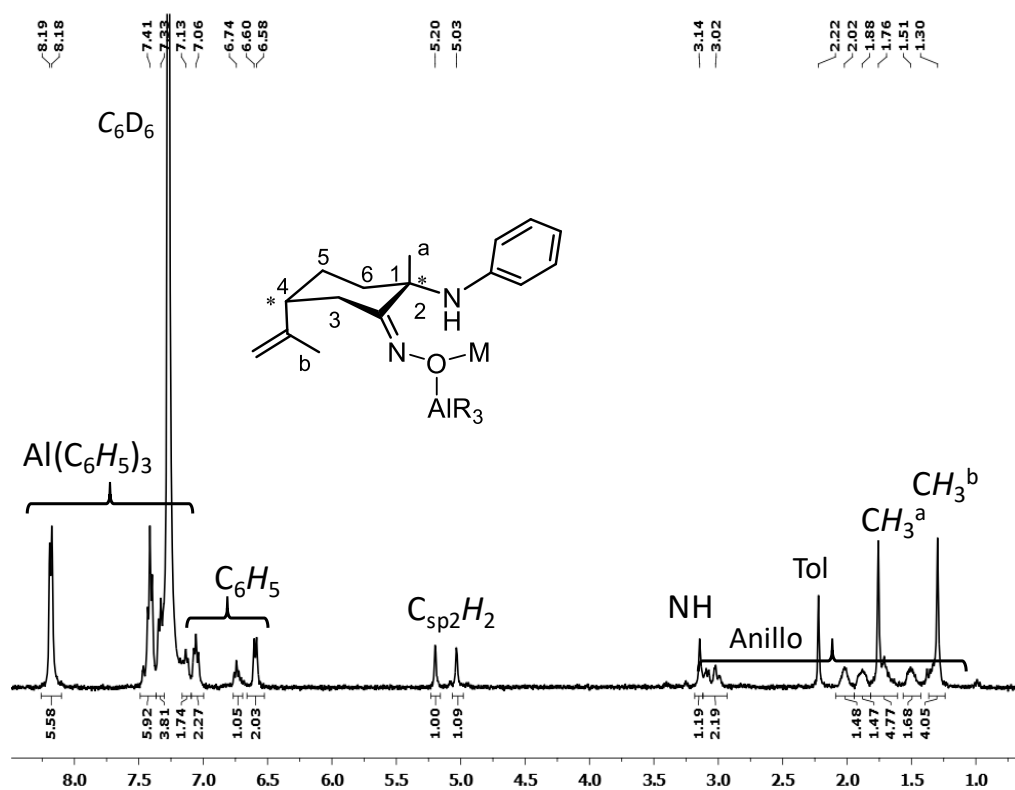


Figura 44. RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400.13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[**K AlPh₃ (ONL1)**] (22).

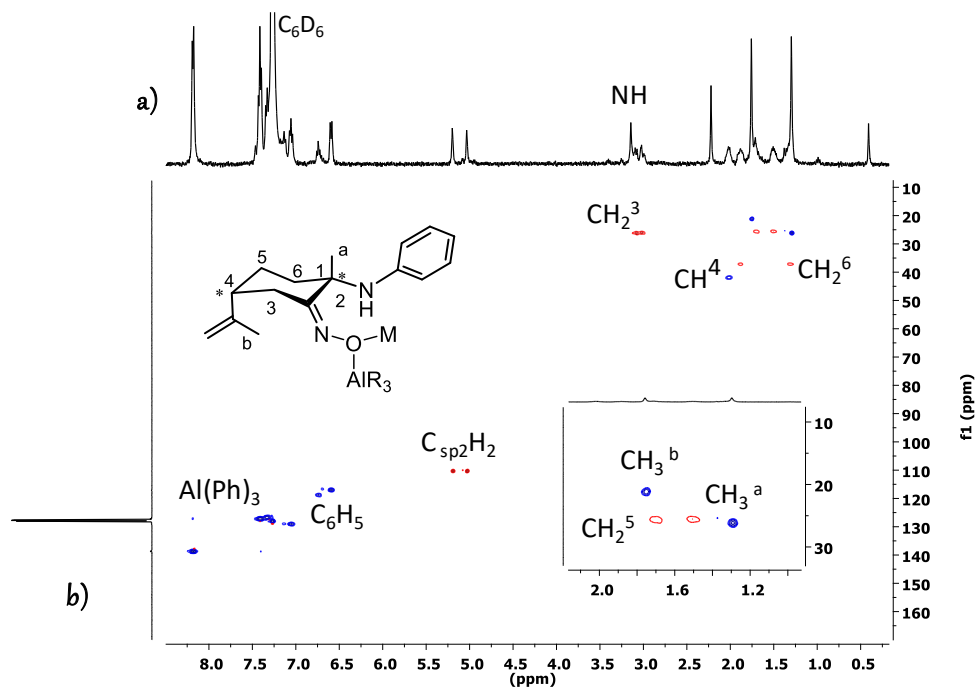


Figura 45. HSQC-*ed* ¹H-¹³C (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) de (1*S*,4*R*)-[**KAlPh₃(ONL1)**] (22).a) RMN-¹H (298K, C₆D₆, 400,13 MHz) b) RMN-¹³C (298K, C₆D₆, 100,62 MHz).

Cetonas a-g

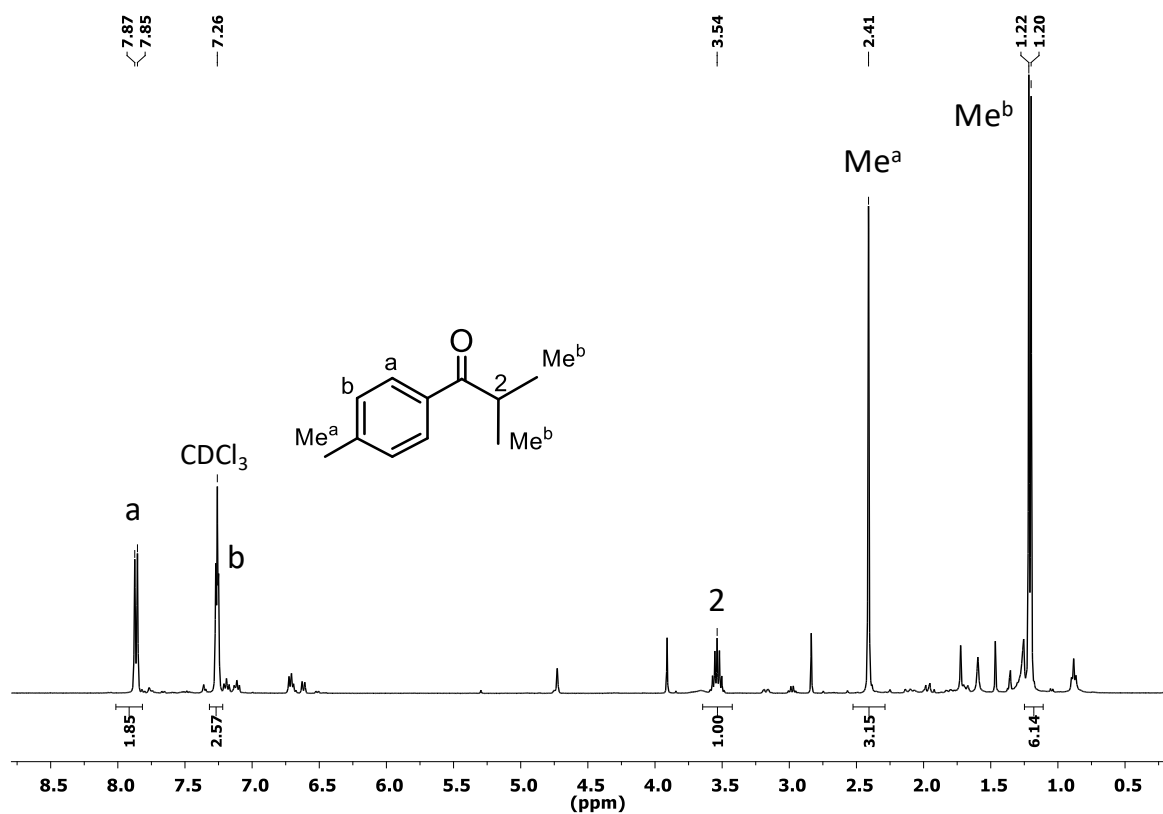


Figura 46. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de **a**.

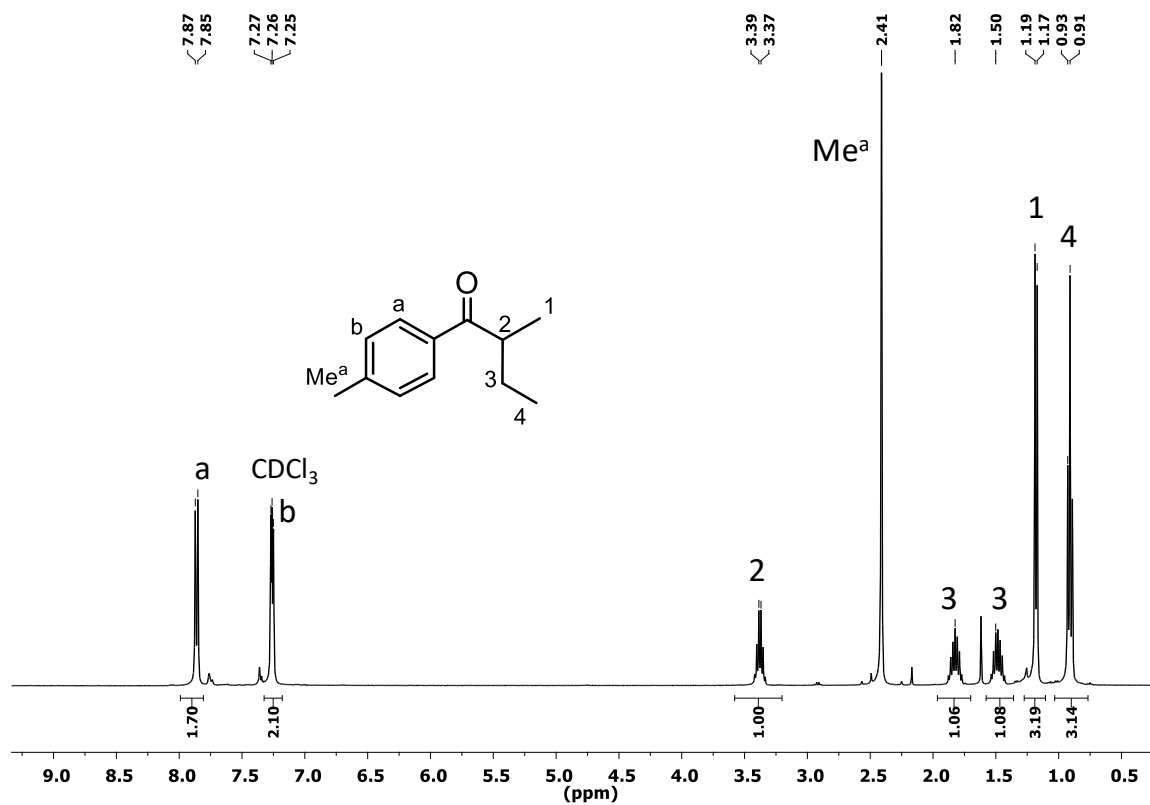


Figura 47. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de **b**.

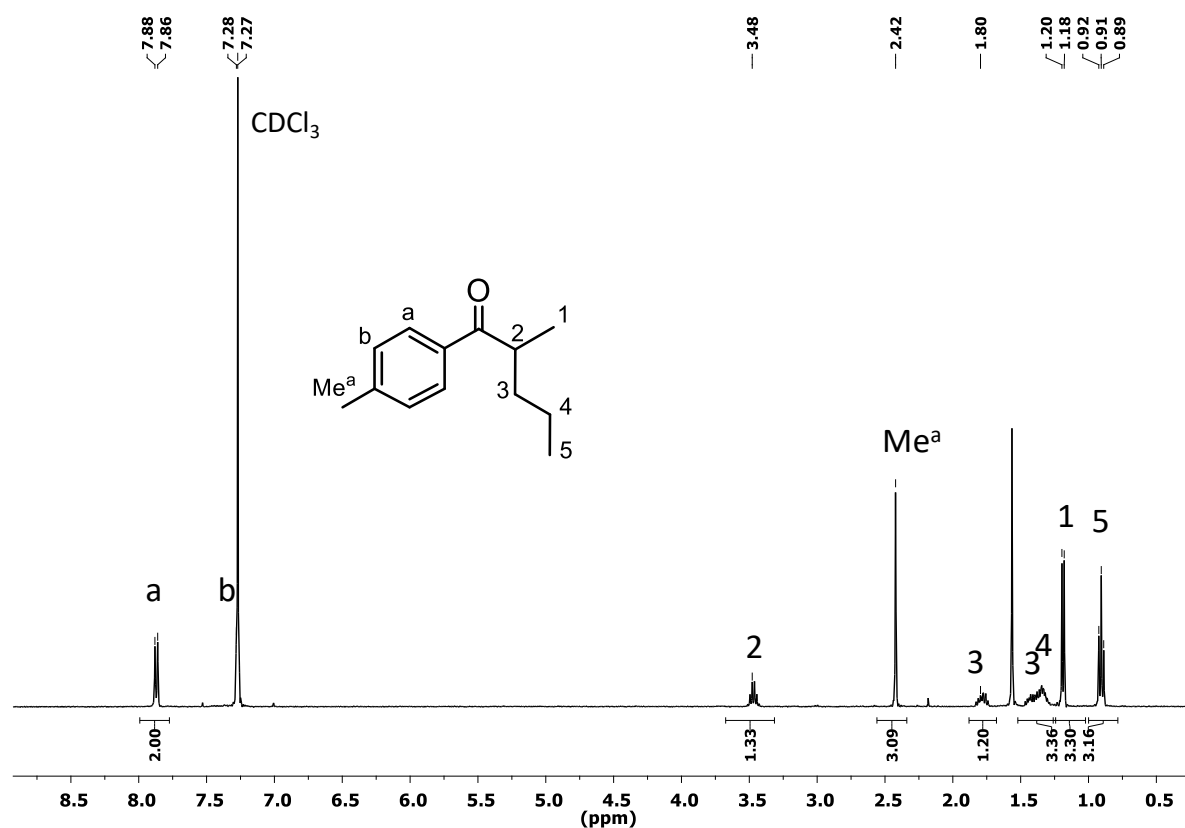


Figura 48. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de c.

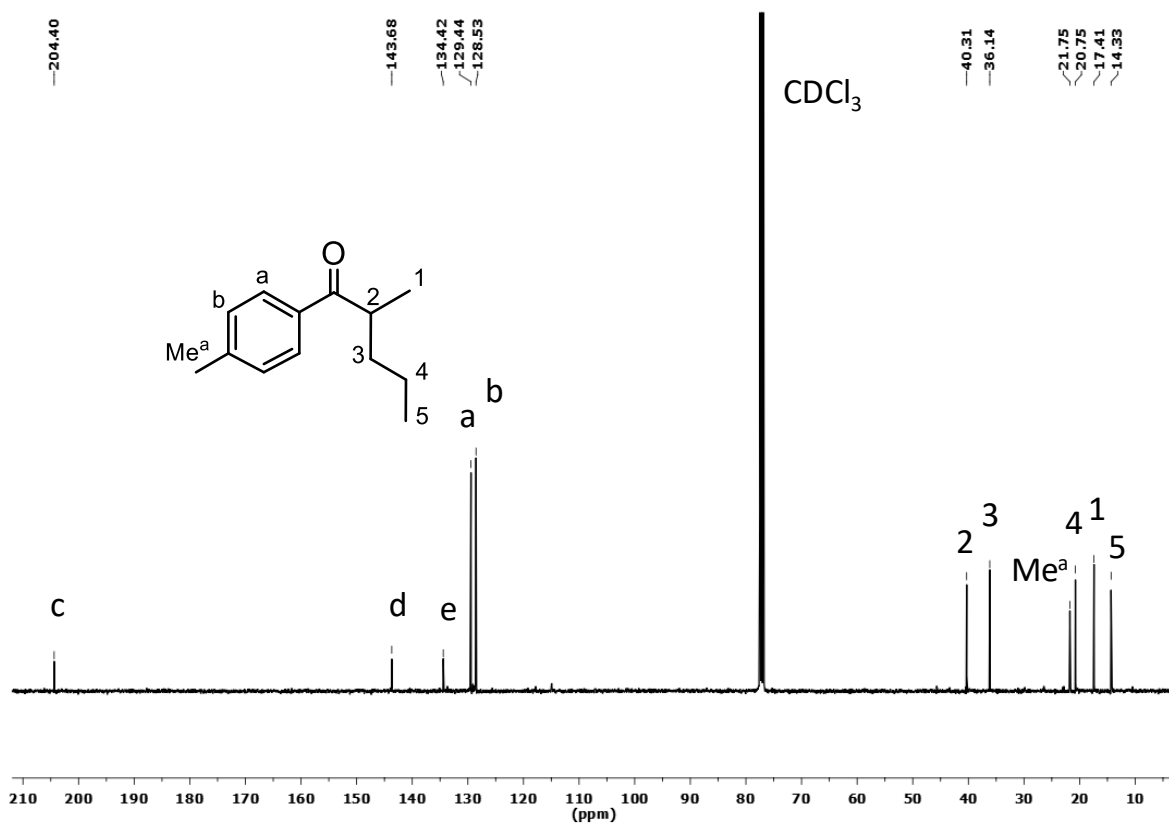


Figura 49. RMN-¹³C (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de c.

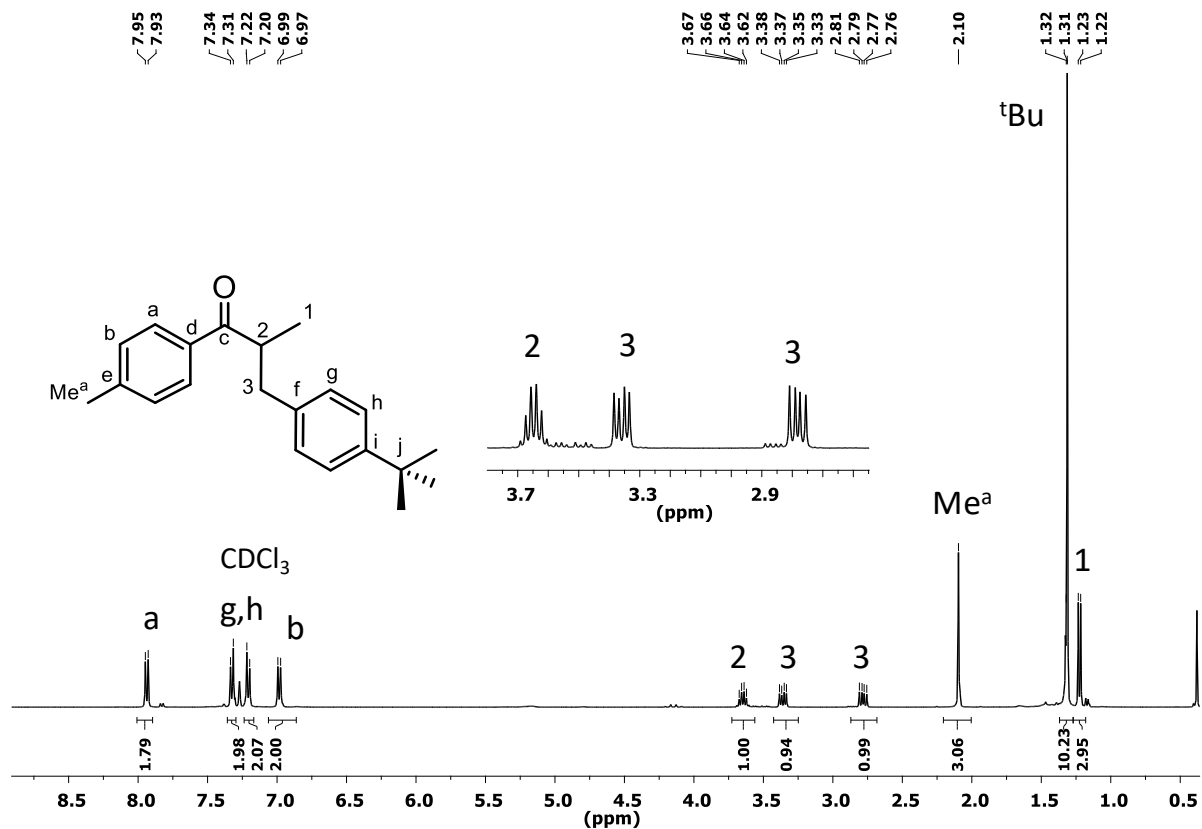


Figura 50. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de d.

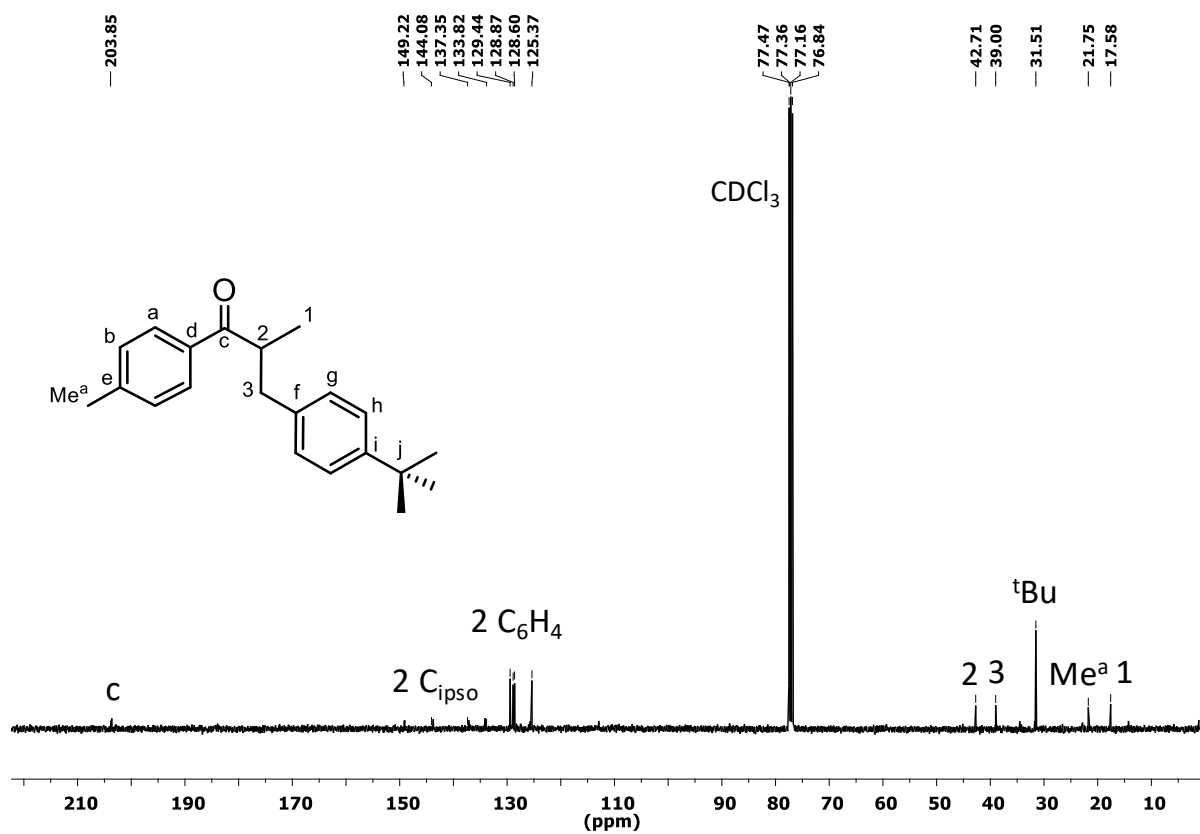


Figura 51. RMN-¹³C (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de d.

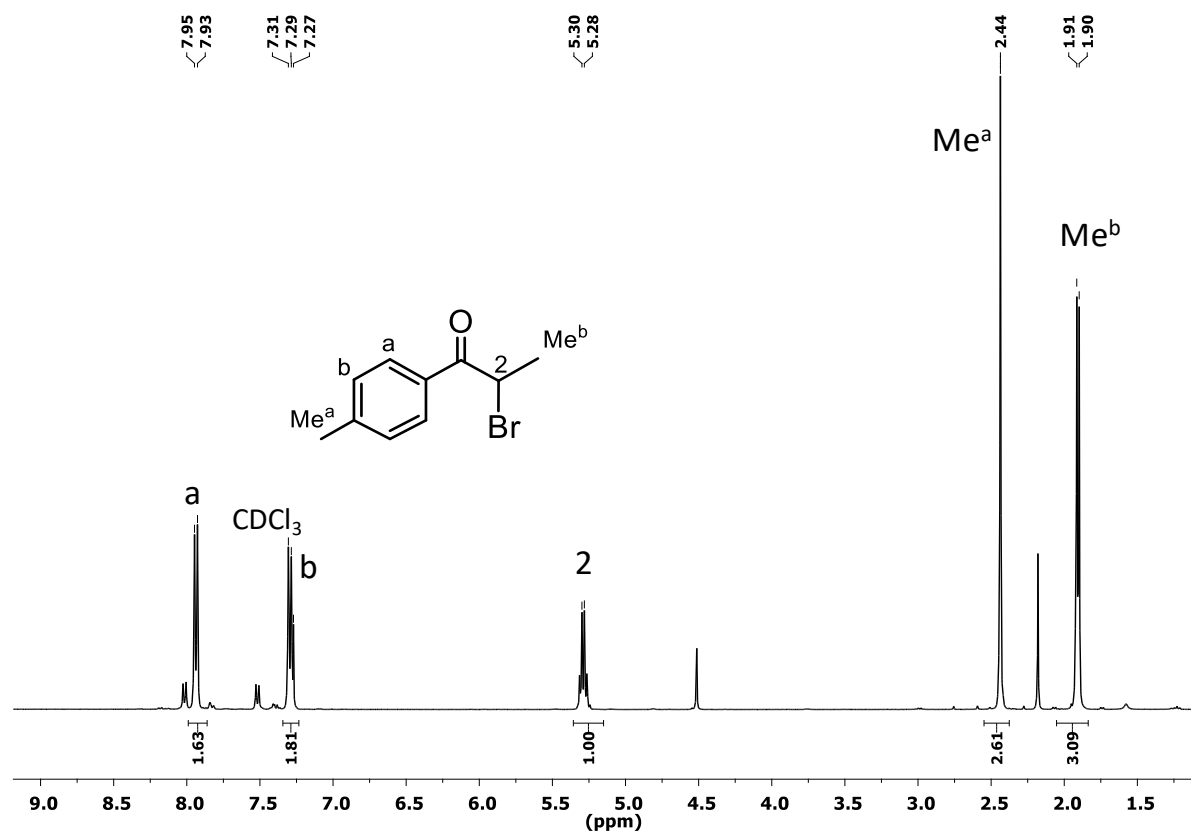


Figura 52. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de **e**.

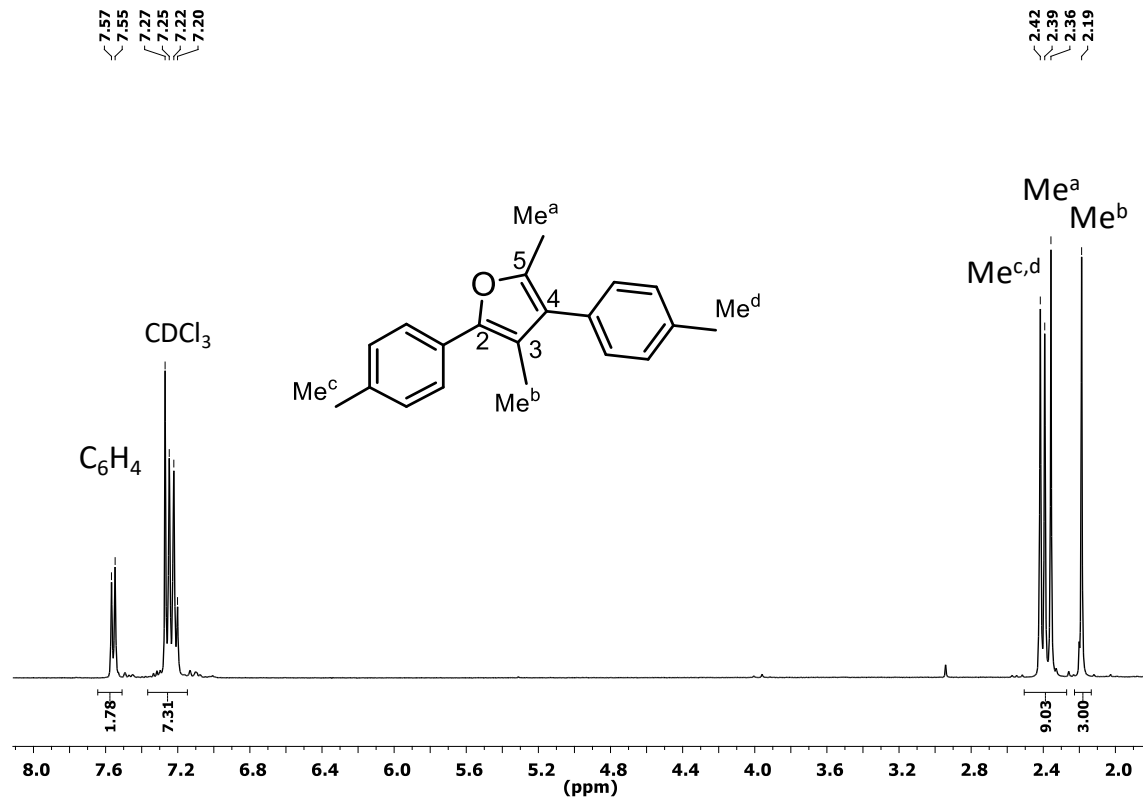


Figura 53. RMN-¹H (298K, CDCl₃, 400.13 MHz) de **f**.

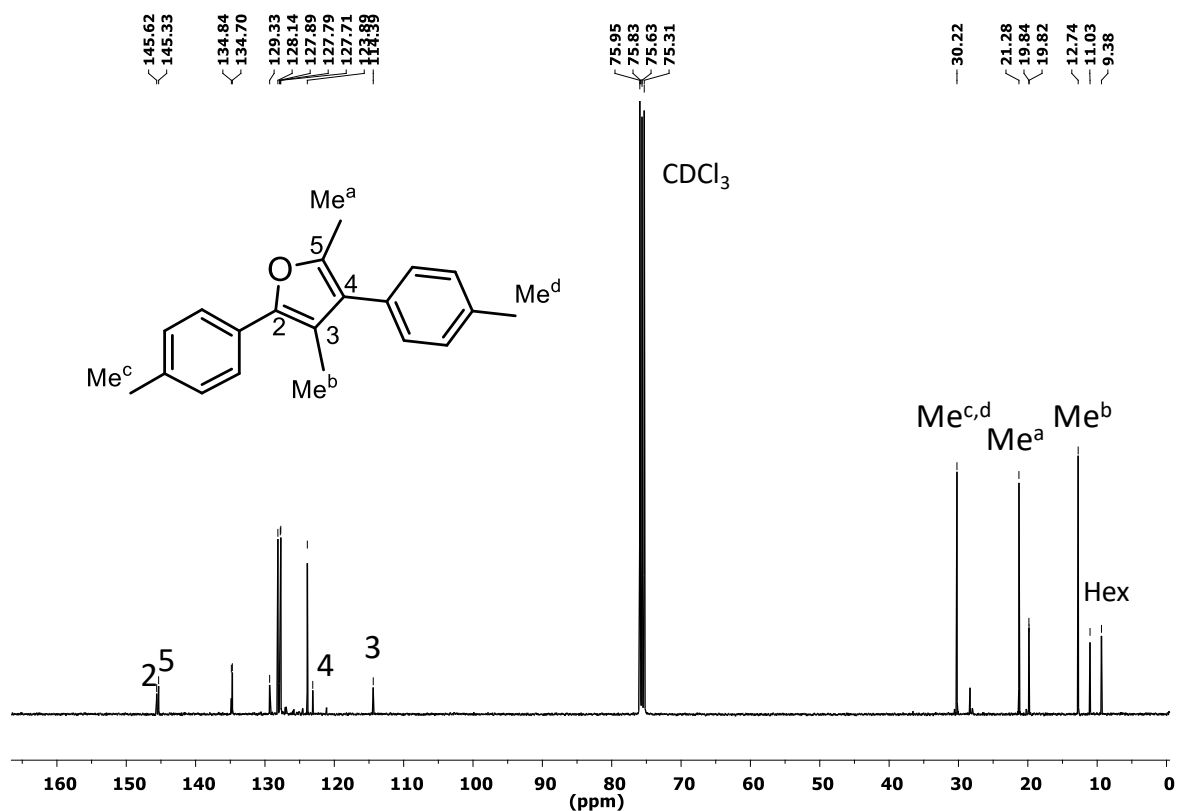


Figura 54. RMN- ^{13}C (298K, CDCl_3 , 400.13 MHz) de **f**.

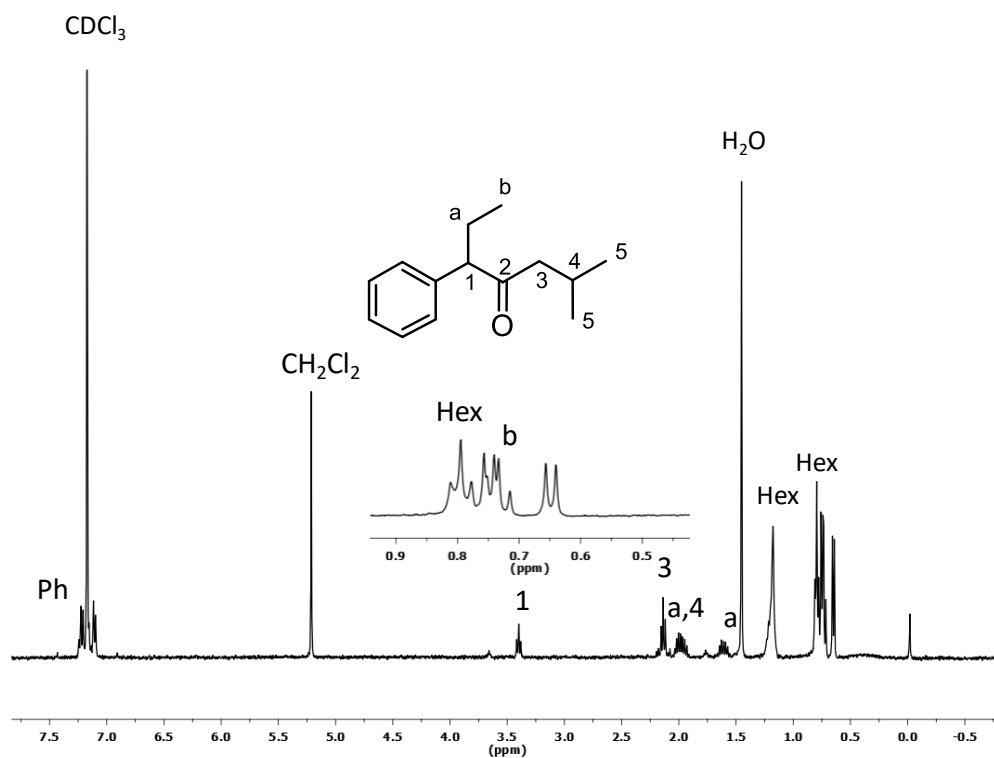
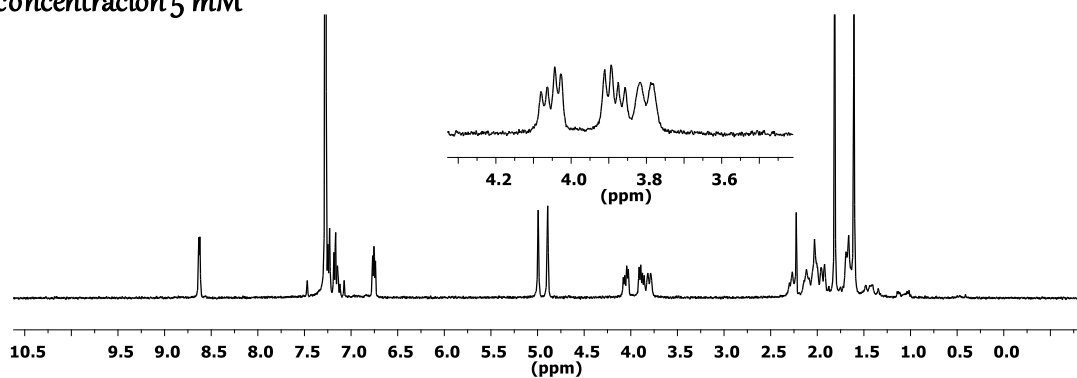


Figura 55. RMN- ^1H (298K, CDCl_3 , 400.13 MHz) de **g**.

Compuesto 9 en
concentración 5 mM



Compuesto 9 en
concentración 128 mM

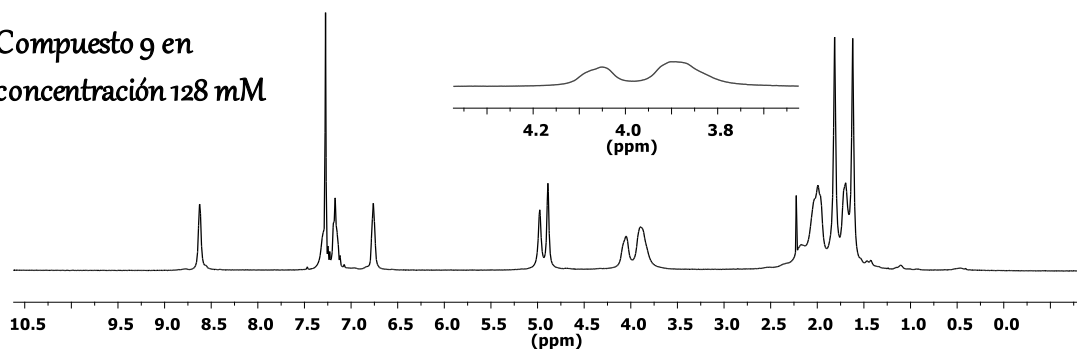


Figura 56. Efecto de la concentración en el espectro de RMN- ^1H para el compuesto 9.

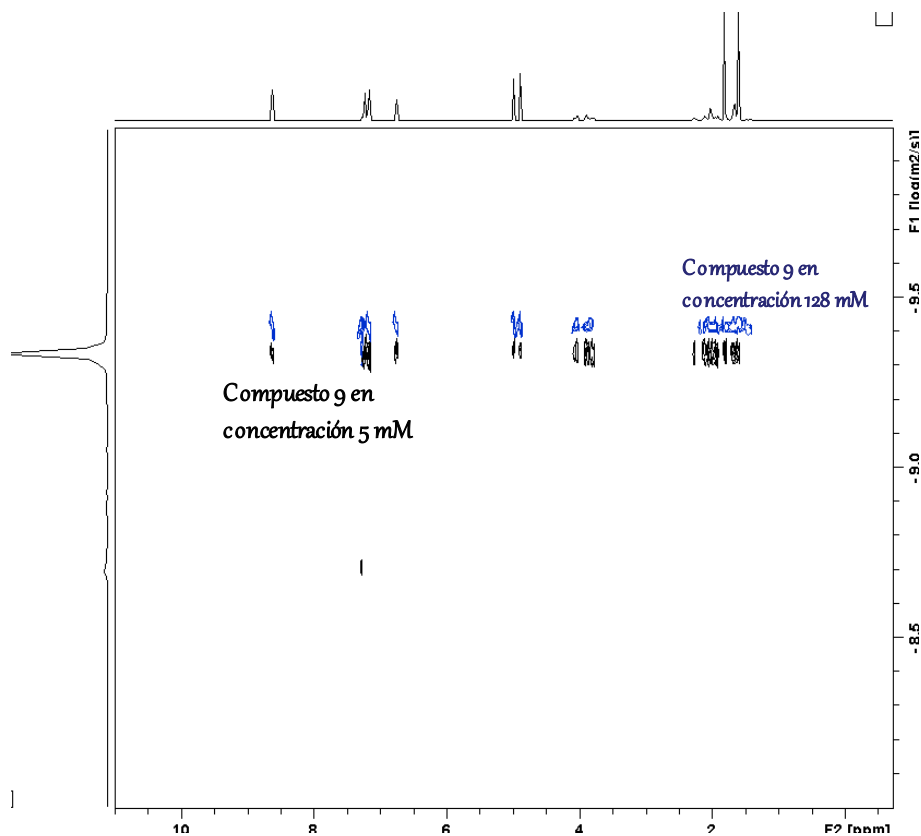


Figura 57. Efecto de la concentración en la difusión del compuesto 9.

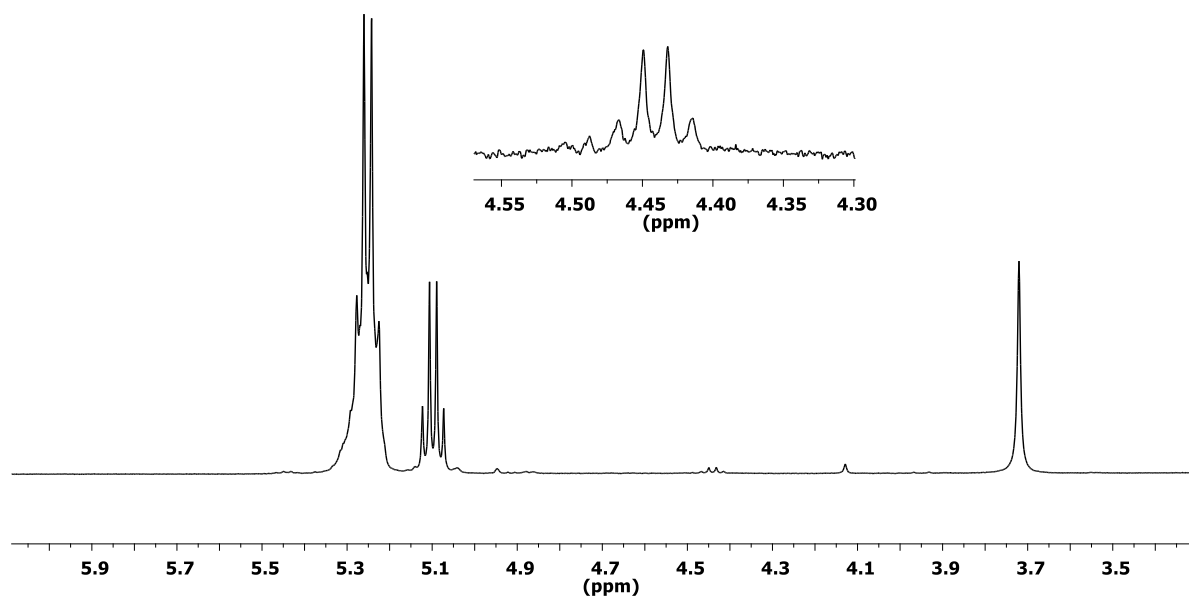


Figura 58. RMN- ^1H de un polímero preparado a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ en tolueno empleando el compuesto **11**, antes de alcanzar conversión completa.

